UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 177

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE D'ORIGINE HÉPATIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 Juillet 1951

par

Paul LAMOUREUX

Élève du Service de Santé de la Marine

Diplômé de Médecine appliquée à l'Éducation Physique

né à CAMORS (Morbihan), le 22 Juin 1926

Examinateurs de la Thèse	MM. DUPÉRIÉ, Professeur	Président
	CREYX, Professeur	Juges
	DUBARRY, agrégé	
	LENG-LÉVY, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE Eugène THOMAS

59, Cours de Luze

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0046

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 177

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE D'ORIGINE HÉPATIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 Juillet 1951

par

Paul LAMOUREUX

Élève du Service de Santé de la Marine

Diplômé de Médecine appliquée à l'Éducation Physique

né à CAMORS (Morbihan), le 22 Juin 1926

Examinateurs de la Thèse	MM. DUPÉRIÉ, Professeur	Président
	CREYX, Professeur	Juges
	DUBARRY, agrégé	
	LENG-LÉVY, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE Eugène THOMAS

59, Cours de Luze

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen Honoraire : M. DUPERIE
Doyen : M. PORTMANN. — Assesseur : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	DUPERIE.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathol. et micros. clin...	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clin. de la tuberculose.	PIECHAUD.
Médecine légale et méd. du travail.	DERVILLEE.
Electroradiol. et clin. d'élec. médic.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des malad. des enfants.	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop...	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses.	N..
Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie),
M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LEVY.
Chirurgie générale	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON.
id.	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et méd. du travail.	L'EPEE.
Electro-radiologie	LACHAPELE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchements	CHASTRUSSE, MAHON.
Puériculture	VERGER et PERY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	PABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et physiol. végétale.	TEMPERE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONNIER.
id.	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES GRANDS-PARENTS

in memoriam

A MA MERE — A MON PERE

en témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

avec toute ma tendresse.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE ANNEXE
DE MEDECINE NAVALE DE ROCHEFORT

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies.
Commandeur de la Légion d'Honneur.
Médaille de la Résistance.
Croix de Guerre.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies.
Médecin des Hôpitaux de la Marine.
Officier de la Légion d'Honneur.
Officier d'Académie.
Médaille d'Argent de l'Education Physique.

A TOUS NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENG-LEVY

Professeur agrégé
Médecin des hôpitaux
Médaille d'or des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's medal for courage in the cause of freedom

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUBARRY

Professeur agrégé
Médecin des hôpitaux
Membre titulaire de la Société de Gastro-entérologie
Officier d'académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

Professeur de clinique médicale
Médecin des hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

Professeur de clinique médicale

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

Médecin des hôpitaux

Officier de la Légion d'honneur

Chevalier de l'Ordre de la Santé

Officier de l'Instruction publique

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur de la présider.

Hommage de respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

L'hypoglycémie spontanée constitue un ensemble de syndromes, de connaissance relativement récente. Seale Harris, en 1924, publie les cinq premières observations. De nombreux expérimentateurs et cliniciens se sont penchés depuis sur ce problème; on peut dire à l'heure actuelle qu'il représente un « entité morbide dont le cadre symptomatique est bien défini ».

Les faits cliniques sont identiques à ceux observés chez l'homme, à la suite de l'injection d'une dose trop forte d'insuline.

Dans les formes minimes, le malade éprouve une sensation de fatigue, souvent aussi de « faim de loup », accompagnée de troubles généraux divers : sueurs profuses, angoisse, pâleur de la face. Ces phénomènes cèdent rapidement à la simple ingestion d'aliment.

Les formes moyennes révèlent des signes de souffrance du système nerveux : céphalée, asthénie, trismus, troubles de la déglutition et de la parole, vertiges, crampes, diplopie.

Nous aboutissons ensuite aux formes graves, pouvant prendre des types neurologiques variés : hémiplégie passagère, aphasie, épilepsie, mouvements choreiformes, catatonie...

Le coma, fait exceptionnel, se réalise enfin avec ses crises convulsives, son hyperreflectivité motrice, son signe de Babinski. Toutes ces manifestations symptomatiques sont irrégulières, souvent chronologiques dans leur intensité, parfois le coma apparaît d'emblée.

Ce syndrome *possède une étiologie complexe :* de nombreuses classifications ont été proposées. Elles demeurent comme le reconnaît Mauriac, parfois incomplètes, souvent

illogique. On oppose, en effet, les hypoglycémies organiques à lésions anatomiques reconnaissables, aux hypoglycémies fonctionnelles, sans lésion anatomiques visibles. Mais ces dernières n'ont-elles pas pour origine des lésions organiques extra-pancréatiques ? De plus, il est souvent difficile d'affirmer l'absence de lésion histologique au sein du pancréas.

La classification la plus récente a été publiée par Conn J.W. en 1947. Il nous offre à considérer les cas de charge insulinique excessive, d'hypersinsulinie, ayant pour origine les adénomes, carcinomes, hyperplasies des ilots de Langerhans. Ce sont ensuite les cas d'insuffisance de charge glycémique à point de départ hypophysaire, comme dans la maladie de Simmonds et certaines acromégalies. Il met ensuite en cause l'insuffisance surrénalienne et thyroïdienne, l'infundi bulo-tuber, l'insuffisance d'apport alimentaire (l'inanition), l'épuisement glucidique dû à un travail musculaire excessif, à un seuil d'élimination rénal abaissé (diabète rénal).

Il envisage enfin, pour les hypoglycémies à lésions organiques bien définies, les affections lésant gravement le parenchyme hépatique.

L'hypoglycémie spontanée d'origine hépatique constitue un fait rare, ou tout au moins un fait rarement décelable.

Mann et Magath ont apporté, en 1922, les premiers arguments expérimentaux concernant le rôle du foie dans l'hypoglycémie. Pour qu'un tel accident se produise, il faut que 80 % du parenchyme hépatique ait été soustrait. Ceci peut expliquer que les affections hépatiques, rarement aussi massives ne présentent qu'exceptionnellement une chute de la glycémie.

L'insuffisance hépatique s'accompagne dans la plupart des cas d'une hyperglycémie légère. Les recherches de Bau-

DOIN, ROUILLARD, CHAUFFARD, BRODIN et ZIZINE confirment ce fait d'apparence paradoxale, quand on le compare aux expériences d'hépatectomie. La glycémie dans les cirrhoses est ordinairement élevée entre 1,10 g. et 1,05. LABBÉ et NEPVEUX ont montré qu'au cours des cirrhoses, des cancers, des hépatites, la glycémie était en général paranormale et que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée était chez les hépatiques, normale ou supérieure à la normale. BRODIN, ZIZINE et ROUZAUD ont voulu attribuer ces manifestations d'hyperglycémie (hyperglycémie à jeûn, excès de l'hyperglycémie, de l'hyperlévulosémie ou de l'hypergalactosémie provoquées) à un trouble circulatoire retentissant sur le pancréas.

L'hypoglycémie s'observe plus rarement, son existence est cependant confirmée aujourd'hui par des *faits expérimentaux et cliniques*, que nous développerons par la suite.

Elle se rencontre, tout d'abord, comme un *signe secondaire* souvent inaperçu au milieu des symptômes multiples, des affections hépatiques. C'est une hypoglycémie légère, découverte d'examen, ou représentée par des manifestations cliniques souvent de minime importance.

Elle se manifeste *fréquemment par périodes*, chez l'insuffisant hépatique, habituellement loin des repas, à la suite d'une alimentation carencée en hydrates de carbone après un travail excessif, surmenage intellectuel ou physique.

Les troubles ressentis sont légers : sensation de faim douloureuse calmée par l'ingestion d'aliments, asthénie, vertiges, obnubilation intellectuelle.

Une prise de sang effectuée à ce moment-là, peut montrer une hypoglycémie plus ou moins marquée.

Ces phénomènes se rencontrent exceptionnellement au cours des cirrhoses, des lithiases biliaires, plus souvent

dans l'atrophie jaune aiguë du foie, l'intoxication massive par le phosphore et le chloroforme, l'arsenic, les carcinomatoses hépatiques étendues. Enfin, la chute de la glycémie, observée parfois, dans la scarlatine, la diphtérie maligne, a pu être attribuée par Lereboullet et Pierrot à une insuffisance hépatique secondaire; il en est de même dans l'intoxication phalloïdienne.

Pour N. Fiessinger *et* A. Walter, il existe chez le petit hépatique « une moindre tendance à l'équilibre de la glycémie » qui se traduit par une flèche d'hyperglycémie postprandiale suivie souvent d'une chute hypoglycémique.

En d'autres circonstances, l'hypoglycémie réalise le fait dominant, histologiquement et cliniquement. Il s'agit bien ici, comme le font remarquer J. Minet, Warembourg et Linquette, non plus d'un symptôme parmi tant d'autres, mais d'une « hypoglycémie patente d'origine hépatique ». Il s'agit presque toujours, d'une atteinte vraiment grave du parenchyme hépatique, telle que la réalise l'atrophie jaune aiguë, la carcinomatose diffuse étendue.

La rareté de ces faits, semble explicable, du fait que l'hypoglycémie est souvent *discontinue* durant la vie du malade, souvent même, durant le même nycthémère. Elle alterne parfois, avec de *l'hyperglycémie*, elle n'est pas incompatible avec la glycosurie (Wagner et Parnas) : une fillette porteuse d'une hépatite interstitielle, n'a le matin à jeûn que des traces de glucose dans le sang. Les repas au contraire, sont suivis d'hyperglycémie et de glycosurie.

Elle coexiste parfois avec de *l'acétonurie*, de *l'acidocétose* accompagnée de *baisse de la réserve alcaline et du Ph.* (observation de Minet, Warembourg et Linquette). Ces faits ne sont guère surprenant étant donné le rôle important attribué au foie dans la dégradation des corps dits cétoniques.

Voilà donc le tableau clinique et biologique réalisé par l'hypoglycémie d'origine hépatique; faits rares souvent paradoxaux, dont les signes cliniques sont inconstants ou périodiques, la preuve biologique souvent difficile à préciser et qui *présente une fréquente absence de parallélisme entre l'intensité de signes cliniques et celles de signes biologiques.* Bien des facteurs demandent encore à être élucidés : peut-on expliquer, notamment, la rareté de ces faits devant la fréquence immense de l'insuffisance hépatique ? La discordance existant entre les manifestations cliniques et les recherches biologiques ?

Nous allons essayer dans cette étude de rassembler le plus *de faits cliniques et expérimentaux* possible, tenter d'éclaircir une pathogénie fort complexe, apportant ainsi une contribution, sans doute, bien modeste, au problème de l'hypoglycémie d'origine hépatique.

L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

L'équilibre glycémique est aujourd'hui bien connu des physiologistes, aussi nous ne ferons qu'en énoncer les grandes lignes. On peut dire que cet équilibre est le produit d'une *interaction glandulaire multiple*, sous le contrôle des centres nerveux supérieurs agissant soit directement, soit indirectement sur les glandes endocrines, soit en créant de véritables synergies inter-glandulaires. De cet ensemble complexe, nous devons retenir quatre glandes principales : *le foie, le pancréas, les surrénales, l'hypophyse;* les autres glandes ne possèdent qu'un rôle accessoire et sont incapables d'entraîner par leur vice de sécrétion une hypoglycémie importante.

L'équilibre glucidique réalise une harmonie d'utilisation et de mise en réserve, entre l'apport alimentaire d'une part, et l'élimination de l'autre. Il faut en premier lieu, une alimentation hydro-carbonée suffisante et un seuil d'élimination rénale constamment élevée, correspondant à une concentration de sucre dans le sang égale à 1,8 gr. 0/00.

1. — Le foie

Grand « laboratoire de chimie » de l'organisme, en est aussi le grand réservoir glucidique.

Le premier Cl. Bernard, *en* 1853, a eu le grand mérite de faire connaître cette fonction primordiale du foie. Le glucose apporté de l'intestin par la veine Porte est condensé au niveau des cellules hépatiques sous formes *de glycogène.* C'est la glycogénèse. Le foie va maintenir ce glycogène en réserve en attendant la demande de l'organisme. C'est la glycopexie.

Quand le sucre diminue dans le sang, la cellule hépatique par sa fonction glycolytique, hydrolyse à nouveau, le glycogène et recharge le sang en glucose. Ces réactions, d'ail-

leurs, réversibles ont lieu sous l'influence de deux diastases : une amylase et une maltase.

Le glycogène se rencontre dans d'autres parties de l'organisme notamment dans les muscles, mais en quantité bien moindre.

D'après Bock, Hoffmann et Ranvier, il s'accumule dans le foie, à l'état de masse amorphe en suspension colloïdale.

Le foie élabore son glycogène à partir des glucides, des acides aminés glucoformateurs, des lipides et de l'acide lactique.

La plus grande partie (60 à 90 %) du glycogène hépatique est libre, mais une petite partie (10 à 15 %) forme un complexe en s'unissant aux substances protidiques. Bierry et Rathery ont publié depuis 1912, une longue série de travaux attirant l'attention sur le fait que chez les animaux à glycogène hépatique épuisé, la glycémie demeure paradoxalement normale. Il existe une autre forme de réserve glucidique : *c'est le « sucre protidique »*, qui peut par hydrolyse se transformer en glucose.

Les expériences de Rathery, Mlle Laurent, Kourlisky semblent prouver que le glycogène est utilisé au cours de transformations intra-hépatiques, le sucre sanguin se formant au dépend du complexe gluco-protéique. *C'est la protéidoglycogénèse.*

Le glycogène hépatique est soumis à des variations d'ordre physiologique ou pathologique : le jeûne, l'inanition, le travail musculaire excessif le diminuent. La privation de vitamine B_1, la chute de la production d'insuline, la chaleur, le froid ont la même influence.

Fiessinger a montré que chez les animaux intoxiqués par le phosphore, les arsenobenzènes, le glycogène hépatique a disparu, le protoplasme a subi la dégénérescence granuleuse.

L. Evans dans ses expériences de section du splanchnique et ablation de la capsule surrénale du côté opposé constate une diminution glycogènique.

C. Tsai et F. Young déterminent par l'injection d'adrénaline, hormone glycolysante, une chute de la glycogènie de 20 % chez le sujet normal, de 10 % chez le sujet anesthésié à l'éther.

De nombreuses expériences portant sur, la ligature, de l'artère hépatique, du canal cholédoque, la section du X au cou, les intoxications diverses ont une influence identique. Les maladies infectieuses agissent de même par leurs toxines et par hyperthermie.

La fonction glycogénique du foie est soumise à une *régulation du système nerveux central et des glandes endocrines.* Le système nerveux agit directement ou indirectement par l'intermédiaire des surrénales.

En résumé, le foie a un double rôle :

empêcher l'excès de sucre dans le sang;

équilibrer la déperdition sucrée par la libération des réserves.

A côté de l'organe des réserves, s'affrontent les deux fonctions antagonistes : l'une hyperglycémiante, l'aute hypoglycémiante.

2. — Le pancréas

Les ilots de Langerhans sécrètent l'insuline, hormone hypoglycémiante. Cette sécrétion est sous l'influence des centres nerveux supérieurs : toute augmentation de la glycémie au niveau de ces centres, détermine une excitation. Les centres répondent par l'intermédiaire du X droit et provoquant une augmentation de la sécrétion d'insuline. Tournade et Chabrol situent ce centre sensible au niveau du noyau bulbaire du X.

L'insuline a été découverte par Banting *et* Best. Son injection dans la veine d'un sujet détermine un chute de la glycémie, supprimant de ce fait la glycosurie. Son action est multiple : elle entrave la glycogénolyse hépatique, favorise la glycogénopexie (Hedon). Elle exerce à un degré moindre, une action semblable sur le glycogène musculaire.

En résumé, elle joue quatre principaux rôles :

— *elle maintient la glycémie* à un taux normal;

— *prévient et corrige toute augmentation* de la glycémie;

— *favorise la glycogénèse hépatique et musculaire;*

— *règle la consommation du glucose par les tissus.*

A côté de l'insuline existe une autre hormone, qui n'est pas sans importance.

La Vagotonine de Saintenoise possède une action favorisante sur la glycogénopexie. Elle combat l'infiltration graisseuse du foie, due à l'extirpation du pancréas. Cristol et Hedon ont montré récemment qu'il existait un balancement physiologique entre les lipides et les glucides du foie. Chez l'animal dépancréaté, il y a diminution du glycogène et augmentation des lipides hépatiques.

Les adénomes, les carcinomes, les hypertrophies généralisées ou hyperplasies des ilots de Langerhans peuvent perturber l'équilibre glycémique, provoquant l'hypoglycémie.

3. — Les capsules surrénales

L'adrénaline possède une action inverse de l'insuline. Son injection intra-veineuse *intensifie la glycogénolyse*, entraînant par suite une hyperglycémie (Blum) et si la dose est forte, une certaine glycosurie. Elle agit à doses infinitésimales et sensibilise pour ainsi dire le glycogène hépatique. Après l'injection d'adrénaline, la glycosurie et l'hyperglycémie accompagnant l'hépatectomie chez l'animal ne se produisent plus (Mann et Magath). *Aussi dans les*

affections hépatiques, l'épreuve d'hyperglycémie adrénalique (Sucksdorf-Kugelmann) est-elle peu marquée, elle peut faire défaut dans les altérations graves du foie (*Brill*).

La cortine, tend à maintenir le taux normal du glycogène hépatique et musculaire et favorise la resynthèse du glycogène à partir de l'acide lactique. Elle agit directement ou indirectement en déterminant une décharge d'adrénaline par médullo-surrénale.

On attire aujourd'hui l'attention sur le rôle des 17 oxycetostéroïdes.

La sécrétion surrénalienne est commandée par le splanchnique gauche et par les centres nerveux supérieurs.

L'atrophie corticale idiopathique, les granulômes infectieux destructifs, les néoplasmes, peuvent donner de l'hypoglycémie.

4. — L'hypophyse

Houssay et Biasotti ont montré expérimentalement, le rôle important joué par le lobe antérieur de l'hypophyse dans la régulation glucidique. L'ablation de l'hypophyse chez l'animal bien nourri n'entraîne qu'une diminution de la glycémie à jeûn peu importante mais sensibilise l'animal aux facteurs déterminant l'hypoglycémie : le jeûne, l'injection d'insuline. Par contre, l'implantation d'un fragment de lobe antérieur fait tout rétrocéder. Les hormones hypophysaires sont trop nombreuses pour les citer toutes, retenons simplement :

— *l'hormone diabétogène de Houssay* qui agit directement sur le foie;

— *l'hormone contre insuline de Lucke* qui stimule la médullo-surrénale;

— *l'hormone pancréatotrope* qui agit sur le pancréas;

— *les deux hormones d'Anselmino et Hoffmann*, une hy-

perglycémiante, une glycogénolytique, agissant quand il y a insuffisance de charge glucidique de l'organisme.

Les recherches de Képinov, Petit-Dutaillis, Mlle Guillaumie ont montré l'existence de véritables *synergies fonctionnelles* reliant hypophyse, surrénales, pancréas et expliquant leur action sur le glycogène du foie.

Toutes les lésions susceptibles d'entraver les fonctions du lobe antérieur peuvent entraîner l'hypoglycémie : tumeurs chromophobes, kystes, atrophies ou dégénérescences (maladie de Simmonds).

D'autres glandes ont une action accessoire sur la glycémie, nous ne ferons que les citer brièvement.

5. — La thyroïde

La thyroïde possède une action comparable aux capsules surrénales, mais cependant moins marquée: L'injection de thyroïdine à l'animal, entraîne une diminution de glycogène hépatique, inhibe le pancréas et stimule les surrénales (Maria Parhon). Dans l'hypothyroïdie secondaire à insuffisance hypophysaire, on note de l'hypoglycémie.

Les parathyroïdes ont une action sur la glycémie en provoquant une sécrétion d'insuline.

Les glandes génitales ont une action hormonale plus restreinte et encore mal connue. Par action indirecte, la folliculine abaisse le glycogène hépatique, la luteine l'augmente.

Le duodenum d'après Pflüger joue un rôle la glycosurie. Labarre a dédoublé la sécrétine, en une excrétine et une incrétine qui agirait en stimulant la sécrétion d'insuline et en augmentant la consommation du sucre dans les tissus.

6. — Influence du système nerveux

Pour terminer ajoutons quelques mots sur l'*influence du système nerveux* central, qui préside à toutes ces interac-

tions glandulaires. Depuis la célèbre piqûre du quatrième ventricule de Cl. Bernard, de nombreuses expériences ont été tentées par Tournade et Hermann, Legrand, Cousin et Lamidon. Ils ont montré l'existence de trois centres supérieurs :

— *un centre bulbaire de Cl. Bernard;*

— *un centre protubérantiel de Brooks;*

— *un centre hypothalamique.*

L'excitation des X favorise la glycopexie par action directe ou indirecte. Facilite la régulation du glycogène à partir de l'acide lactique diminue la cétogénèse.

L'excitation du système sympathique a un effet opposé, la glycolyse est favorisée, la cétogénèse augmentée, la synthèse du glycogène à partir de l'acide lactique entravée.

L'excitation du splanchnique augmente la glycémie.

Le système nerveux a pour mission *d'assurer un fonctionnement meilleur et plus rapide.* Le rôle principal étant dévolu aux hormones. Il y a une véritable interaction entre le système nerveux et les glandes endocrines. Le système nerveux agit par l'intermédiaire de substances chimiques, telle *la sympathine* très proche de l'adrénaline.

Toute altération des centres supérieurs peut entraîner des troubles de l'équilibre glycémique. Les lésions de l'hypothalamus détermine parfois de l'hypoglycémie.

La multiplicité des interactions glandulaires, l'action encore mal connue des centres nerveux supérieurs, nous font comprendre toute la complexité étiologique et pathogénique des syndromes hypoglycémiques.

SYNDROME CLINIQUE

Le syndrome d'hypoglycémie rencontre dans les affections hépatiques est à peu près semblable à celui qui accompagne une lésion du pancréas ou des capsules surrénales. Il en diffère cependant, comme l'a montré récemment Conn J.W., par son évolution clinique et par ses manifestations biologiques.

L'hypoglycémie se manifeste habituellement sous forme de crises survenant parfois en pleine nuit, quelquefois le matin au réveil presque toujours pendant la journée, une ou deux heures avant le repas. Certaines causes la favorisent : le jeûne, la fatigue physique et intellectuelle.

L'hypoglycémie dite fonctionnelle a une évolution non progressive, les crises ayant lieu deux à quatre heures après les repas, rarement à jeûn. Elle est favorisée par les émotions et les exercices musculaires.

L'hypoglycémie d'origine pancréatique, liée à des lésions organiques des ilots de Langerhans : adénomes, carcinones, hyperplasies, possède une allure progressive dans son évolution clinique, elle est plus fréquente deux à quatre heures après les repas ou le matin à jeûn. Elle est aussi favorisée par l'exercice musculaire.

L'hypoglycémie d'origine hépatique se rapproche de la précédente dans son évolution progressive, les accès éclatant le plus souvent à jeûn. Si l'on admet actuellement l'allure chronologique des symptômes, dans leur intensité, il ne faut point oublier cependant que les manifestations symptomatiques sont souvent irrégulières. Le coma s'observe dans certains cas d'emblée.

Toutes ces manifestations se rapprochent par deux points :

— toutes s'accompagnent d'un abaissement de la glycémie avec cependant la réserve de l'absence de parallélisme entre le syndrome biologique et le syndrome clinique;

— toutes régressent rapidement par l'administration de sucre par des voies diverses.

Nous conserverons la division classique de l'hypoglycémie spontanée, en trois formes cliniques de gravité croissante.

— Hypoglycémie fruste ou légère;

— Hypoglycémie de gravité moyenne;

— Hypoglycémie grave et parfois mortelle.

1° Hypoglycémie légère :

Les symptômes n'ont ici aucun caractère spécifique, mais ils sont intéressants par leur groupement et leur mode d'apparition.

Le malade éprouve souvent (Tedstrom) *une sensation de fatigue*, pouvant déterminer parfois un véritable état de torpeur, la parole est embarassée, l'association des idées difficile. Le malade demeure cloué sur place, les jambes parésiées, en pleine asthénie.

Parfois, le premier symptôme est une sensation de « faim de loup » pouvant s'accompagner de douleurs épigastriques. Le malade se plaint de chaleur du visage, de céphalée; il éprouve des vertiges, des palpitations et de la tachycardie. Le visage est souvent pâle, les extrémités sont froides; on signale souvent une transpiration abondante et un léger tremblement des extrémités.

Le syndrôme peut se présenter sous une forme psychique pure, se traduisant par des phases d'exaltation et de dépression des troubles du caractère, de l'irritabilité, de l'émotivité. On note aussi parfois de la xanthopsie et de l'énurésie. Ces troubles disparaissent rapidement par l'in-

jection de sucre. Il constitue souvent le premier stade d'une forme grave.

2° **Hypoglycémie moyenne :**

Succède généralement à la précédente, parfois s'installe d'emblée.

L'asthénie, la faim, la sudation, les troubles vaso-moteurs deviennent plus tenaces et plus intenses.

Les troubles psychiques s'accentuent :

Le malade est souvent obnubilé, confus, présentant de l'agitation ou de la dépression maniaques. L'amnésie est un signe presque constant.

Les troubles neurologiques sont ici plus nets, le tremblement fait place à des crampes, à des convulsions épileptiformes. On assiste parfois à la constitution d'une monoplégie, ou d'une hémiplégie transitoires, accompagnées de manifestations spasmodiques : hyperreflectivité ostéotendineuse, clonus du pied et de la rotule, signe de Babinski, déviation conjuguée de la tête et des yeux. La contracture peut-être importante avec trismus, rarement opisthotonos.

On signale aussi des manifestations oculaires variées : diplopie, amblyopie, nystagmus, hypotonie..., des troubles de la sensibilité, des troubles du language : disarthrie, anarthrie, jargonaphasie... Les troubles digestifs sont au deuxième plan. Les troubles vasculaires et respiratoires peuvent être variés sans type nosologique précis.

L'administration de sucre fait tout rétrocéder rapidement.

3° **Hypoglycémie grave :**

Le début en est généralement subit même foudroyant, mais il s'agit parfois d'une aggravation progressive des phénomènes précédents.

La crise peut-être annoncée par *des prodromes :* asthénie, tremblements, troubles vaso-moteurs... Souvent elle a lieu en pleine nuit et peut passer inaperçue.

Tous les accidents décrits peuvent s'observer dans l'hypolycémie grave souvent caractérisée par un coma, par des accidents convulsifs ou psychomoteurs.

La perte de connaissance peut être partielle ou totale simple ou accompagnée de convulsions, de délire, d'agitation maniaque et de troubles psychiques variés. Le visage est pâle ou congestionné. Le malade repose souvent, les paupières mi-closes, respirant irrégulièrement sans rythme précis. Les sphincters sont incontinents.

Le diagnostic se fait surtout grâce aux antécédents du malade, au signe de Babinski, à l'hyperreflectivité, au clonus, aux signes de contracture.

Le malade peut demeurer dans cet état, quelques heures, rarement un jour ou deux, la guérison survient généralement grâce au traitement, souvent le collapsus s'installe, emportant rapidement le malade.

Parfois, il persiste de graves séquelles : hémiplégie, déficience mentale ou intellectuelle, amnésie complète.

La fréquence de la crise est variable : rare chez certain, elle est chez d'autre journalière même biquotidienne.

MODIFICATIONS BIOLOGIQUES

1. — La glycémie

On admet généralement l'existence d'une hypoglycémie lorsque le taux de sucre sanguin atteint une valeur inférieure à 0,8 gr. par litre de sang.

L'hypoglycémie spontanée possède des caractères bien particuliers :

1° *Tout d'abord on note souvent une absence de parallélisme entre le degré de la chute glycémique* et l'intensité des accidents. Habituellement l'apparition d'accidents légers correspond à une glycémie comprise entre 0,65 et 0,75. Les accidents moyens surviennent entre 0,50 et 0, 65.

Les accidents graves au-dessous de 0,50. Cette classification due à Boulin P. est semblable à celle proposée par Seale Harris, en 1924. Certains auteurs, Weill, Woodyatt, Millard-Smith, Boulin mentionnent dans quelques cas une glycémie égale à zéro.

Il faut aussi reconnaître que *certains sujets demeurent plus tolérants que d'autres ;* nous trouvons des malades qui répondent à une hypoglycémie importante par des signes cliniques légers; chez d'autres, au contraire, une hypoglycémie minime entraîne des accidents graves. Notons aussi que certains malades meurent alors que sous l'influence du traitement sucré, leur glycémie est revenue à un taux normal et même supra-normal.

2° *Plus la chute glycémique est rapide, plus les accidents se produisent facilement.* Ceci explique que l'injection d'insuline-protamine-zinc qui détermine une chute glycémique ralentie, provoque rarement des accidents hypoglycémiques même à des taux glycémiques très bas.

3° *D'après* Conn J.W., *la glycémie à jeûn est normale* dans l'hypoglycémie, par hyperinsulinie fonctionnelle, subnormale (0,5) dans l'hypoglycémie par hyperinsulinie organique, après un régime normal ou carencé en sucre.

Dans l'hypoglycémie d'origine hépatique, la glycémie à jeûn, au cours d'un régime normal, est toujours inférieure à la normale d'après Conn J.W., elle atteindrait un taux inférieur à 0,50. Au cours d'une alimentation carencée en sucre ou après une période de Jeune de vingt-quatre heures, la glycémie peut atteindre des taux très bas, toujours inférieurs à 0,40 souvent au-dessous de 0,30.

4° *L'hypoglycémie d'origine hépatique est surtout manifeste le matin au réveil* dans sa forme chronique. On peut la prévenir en évitant de longues périodes de jeûne et en donnant un repas supplémentaire avant le coucher. Dans certains cas, l'hypoglycémie est transitoire et n'est décelable que durant les accidents. Elle alterne parfois avec des phases hyperglycémiques (observation de Minet).

5° *Elle n'est pas incompatible avec de la glycosurie.* Le diagnostic différentiel avec le coma diabétique reste souvent difficile. La pathogénie de cette glycosurie demeure mystérieuse (observation de Parnass et Wagner).

6° *Elle peut coexister avec de l'acétonurie, s'accompagner, d'acido-cétose, d'une baisse de la réserve alcaline et du Ph.* (obervation de Minet, Warembourg et Linquette).

Comme le reconnaît le professeur Singer G., de Vienne, il est souvent difficile de différencier *le coma acétonémique,* du coma hypoglycémique, sous sa forme maligne. Dans une observation que nous relaterons plus loin, Thiers-Vachez décrit un coma acétonémique avec hypoglycémie chez un cirrhotique. L'auteur reconnaît après les recherches de West, Gilbert et Lereboullet, Beauvy, Labbé l'existence d'un coma acétonémique existant en dehors du diabète

sucré, chez des sujets présentant une lésion parenchymateuse du foie. Maranon et Lopez Morales ont pu recueillir sous la *dénomination* « *d'acidoses hypoglycémiques* » quelques cas vraiment démonstratifs : au cours de la grossesse, à la suite des vomissements incoercibles, Titus, King, Dieckmann et Crossen ont observé simultanément de l'hypoglycémie et de l'acidose, accompagnées d'une baisse importante du glycogène hépatique (Cahane). Le foie joue aussi un rôle important dans les acidoses post-opératoires ou les acidoses des hyperthyroïdiens et des Addisoniens, dans tous ces cas, les auteurs ont trouvé une réduction des réserves glycogéniques du foie. *Les insuffisances hépatiques comportent souvent* la même association : acidose et hypoglycémie. On l'observe moins au cours des attaques bénignes, qu'à l'occasion des hépatites dégénératives graves. L'acidose semble due à la pauvreté de la cellule hépatique en glycogène, ou à la perte de sa capacité pour l'utiliser et l'enmagasiner. Aussi cet accident apparaît dans les maladies où cette perte glycogénique atteint le plus haut degré, comme dans l'obstruction chronique du cholédoque (Radvin), il apparaît aussi dans certaines dégénérescences aiguës du parenchyme. Par contre, dans les cirrhoses où le foie conserve bien son glycogène, l'acidose se manifeste rarement. Les injections glucosées massives obtiennent encore ici d'excellents résultats.

Pour Maranon, *l'acidose hépatique est une acidose hypoglycémique* qui est l'expression d'une forme grave d'insuffisance hépatique, liée à une atteinte de la fonction glycogénique. *Les vomissements acétonémiques de l'enfance* constituent un exemple typique de l'association hypoglycémie acidose (Ross, Josphs, Weil-Hallé, Chabanier, Snapper et Van Crefeld).

Par contre l'hypoglycémie insulinique s'accompagne plus souvent d'une augmentation de la réserve alcaline et du Ph.

2. — **La glycorachie :**

qui atteint normalement 0,5 varie moins souvent et toujours plus lentement. Elle est soit normale, soit diminuée.

3. — **Les autres signes biologiques :**

sont d'importance secondaire, car ils sont très variables.

Les auteurs ont signalé une augmentation de l'albumine du sang, une diminution de la bilirubinémie, une augmentation de la lipidémie, avec diminution du cholestérol, une augmentation de l'acide lactique parfois une hyper-lymphocytose.

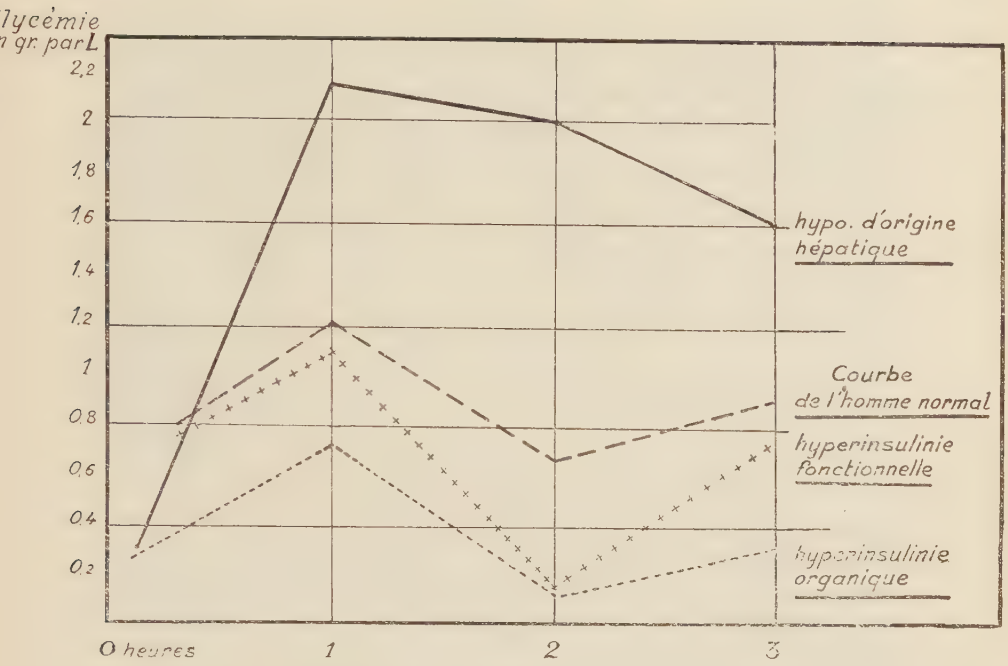
Il est important de noter, pour le diagnostic différenciel que l'hypoglycémie d'origine hépatique s'accompagne généralement de troubles importants de la fonction hépatique.

4. — **Les épreuves biologiques**

ont un grand intérêt diagnostic. Elles sont cependant variables, selon le malade, d'un jour à l'autre.

a) *L'Epreuve de tolérance au glucose :* a été bien étudiée, dès 1935, par Aubertin, Saric et Lacoste. L'absorption à jeûn de 50 gr. de glucose, par un homme normal détermine une hyperglycémie qui atteint son maximum lorsque la réponse insulinienne se déclanche. A ce moment, on note une chute de la courbe glycémique au taux initial et en dessous. C'est cette hypoglycémie post-hyperglycémique qui rend compte de l'intensité et du caractère soutenu de la réponse insulinienne (Mauriac, Saric).

Voici mieux qu'un long exposé, les différentes courbes obtenues par Conn J.W. qui permettent un diagnostic étiologique des diverses hypoglycémies.



— dans l'hyperinsulinie fonctionnelle : la glycémie est normale au départ, l'hypoglycémie réactionnelle prend ici la forme d'une chute aiguë, durant 2 à 4 h.

— dans l'hyperinsulinie organique : la glycémie est subnormale au départ.

La courbe est plus basse, la chute brutale à des taux très bas, durant 2 à 5 h.

— dans l'hypoglycémie d'origine hépatique : la glycémie est subnormale au sépart.

La courbe offre un plateau hyperglycémique, avec glycosurie, accompagné d'une chute graduelle ver l'hypoglycémie en 4 à 7 h.

b) *L'épreuve d'hypoglycémie insulinique de Radoslav* : vulgarisée en *France par* SENDRAIL, est utilisée surtout pour le diagnostic de l'hyperinsulinie : chez le sujet à jeûn, au repos, couché, on fait une injection intramusculaire de 1/2

unité d'insuline par kg. de poids normalement, la dépression glycémique est nette en une demi-heure, elle atteint son taux le plus bas en soixante minutes et s'y maintient durant 30' puis la courbe remonte plus lentement au taux initial. Chez un sujet en état d'hyperinsulinie, la chute est plus rapide plus profonde, plus prolongée. Cette méthode est cependant peu employée car elle peut donner lieu à des accidents graves.

c) *L'épreuve de l'hyperglycémie adrenalinique de Blum:* injection intramusculaire d'un milligr. d'adrénaline, augmente la glycémie de 0,20 chez l'homme normal. Cette augmentation est due à la transformation du glycogène ici la réaction est variable, tantôt normale, tantôt diminuée ou augmentée. La diminution ne traduit pas forcément un appauvrissement du foie en glycogène, car on l'a observé chez les sujets à foie autopsié riche en glycogène. Elle correspond vraisemblablement à un trouble fonctionnel hépatique.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est difficile. Les signes cliniques sont parfois si légers, perdus au milieu de la riche symptomatologie des affections hépatiques, que l'hypoglycémie demeure souvent méconnue. Un examen biologique complet et systématique, permet seul de la déceler. Les caractères particuliers du coma peuvent faire suggérer le diagnostic, mais là encore, la biologie peut être en discordance avec les signes cliniques.

On distingue classiquement 3 *formes cliniques symptomatiques.*

1. — Formes cliniques symptomatiques

1° *Une hypoglycémie latente,* mise en évidence par l'étude du cycle glycémique de la journée.

Cammidge, en 1930, expose une statistique portant sur 200 malades, où la glycémie inférieure à 0,7 ne s'accompagnait pas de signes cliniques.

2° Une forme évolutive :

— soit la progression habituelle de la forme légère à la forme grave;

— soit plus rarement, les accidents convulsifs et le coma d'emblée.

3° *Une forme monosymptomatique :*

— paralysie, coma;
— excitation, logorrhée;
— troubles mentaux;
— troubles vaso-moteurs, migraineux;
— troubles convulsifs, hémiplégiques;
— troubles digestifs variés, etc...

2. — Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique, se pose avec *les multiples*

causes de l'hypoglycémie spontanée. La preuve qu'un groupe de symptômes présenté par un malade, régresse rapidement par l'injection de sucre, démontre seulement l'existence d'une hypoglycémie spontanée non spécifique.

Il faut donc bien connaître :

1° *l'histoire de la maladie et l'évolution* des symptômes;

2° *le résultat des nombreux tests* signant l'insuffisance hépatique;

3° *l'évolution de la glycémie à jeûn,* dans différentes conditions : au cours d'une alimentation sucrée normale, après une période de restriction glucidique, à la suite d'un jeûne de 24 heures;

4° *la réponse à l'ingestion sucrée* qui permet d'établir cette courbe de tolérance au glucose, avec son plateau hyperglycémique, caractéristique.

La ponction biopsie du foie peut avoir un intérêt en montrant l'épuisement glycogénique du foie après coloration au carmin de Best.

Parfois cependant, seule l'épreuve du traitement glucidique permettra de se rendre compte, sinon de l'étiologie, du moins de la cause directe des symptômes.

Notons que dans l'hypoglycémie d'origine hépatique, le taux le plus bas de la courbe glycémique de 24 heures, survient le matin, juste avant le déjeuner, c'est à dire après une très longue période sans alimentation. Les accès d'hypoglycémie sont rares durant le jour, à moins d'un repas sauté, car le manque d'une glycogénèse hépatique rapide permet au sucre absorbé de rester dans le sang en quantité plus grande qu'en temps normal (Conn J.W.).

Le diagnostic du coma hypoglycémique peut se poser avec le coma diabétique, il est parfois très délicat.

Classification Étiologique des Hypoglycémies Spontanées
d'après **CONN JW**

I. Organique. — (Lésion anatomique reconnaissable).

A) *Hyperinsulinie.*

1° Adénome des îlots de Langerhans : *a*) isolé; *b*) multiple; *c*) aberrant.

2° Carcinome des îlots de Langerhans ; *a*) localisé; *b*) avec métastases.

3° Hypertrophie généralisée et hyperplasie des îlots de Langerhans.

B) *Affection hépatique.*

1° Cholangéite infectieuse ascendante.

2° Hépatite toxique.

3° Carcinomatose diffuse.

4° Dégénérescence graisseuse ou « métamorphose graisseuse ».

5° Glycogénose (maladie de Von Gierke).

C) *Hypofonction pituitaire* (lobe antérieur).

1° Lésions destructives (tumeurs chromophobes, kystes).

2° Atrophie et dégénérescence (maladie de Simmonds).

3° Hypothyroïdie (secondaire à l'insuffisance hypophysaire).

D) *Insuffisance cortico-surrénale.*

1° Atrophie corticale idiopathique.

2° Granulomes infectieux destructifs.

3° Néoplasmes destructifs.

E) *Lésions du système nerveux central* (hypothalamus ou tige cérébrale : interférence dans la régulation nerveuse de la glycémie).

II. Fonctionnelle (pas de lésions anatomiques mais troubles fonctionnels).

A) *Hyperinsulinie* (déséquilibre du système nerveux autonome). Fatigue hypoglycémique. Hypoglycémie nerveuse. Hypoglycémie fonctionnelle. Hypoglycémie de sécrétion.

B) *Hyperinsulinisme alimentaire* (absorption intestinale rapide). Après gastro-entérostomie. Après résection gastrique (partielle ou totale).

C) *Glycosurie rénale* (abaissement profond du seuil rénal par le sucre).

D) *Lactation.*

E) *Travail musculaire intense prolongé.*

III. — Divers.

A) Factice (administration d'insuline subreptice).

B) Postopératoire.

C) Inanition sévère.

D) Inconnue.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les observations relatives à l'hypoglycémie spontanée d'origine hépatique demeurent peu nombreuses. Souvent la diminution glycémique est restée faible, passant inaperçue au milieu de la riche symptomatologie hépatique.

Dans d'autres cas, l'aspect irrégulier et discontinu des syndromes, n'a pas permis d'établir le diagnostic. Parfois enfin, la preuve biologique n'a pu être faite, la glycémie restant paranormale, ou l'examen étant effectué en dehors des accès typiques. Il manque aussi dans certains cas, un contrôle nécropsique mettant nettement en évidence les lésions organiques.

Nous avons rassemblé ici un certain nombre d'observations anciennes et récentes, constituant un argument clinique indiscutable pour l'étiologie hépatique de certaines hypoglycémies. Les observations publiées par les auteurs américains, demeurent, à l'heure actuelle, les plus nombreuses.

1. — Cancer du foie.

Les tumeurs du foie, qui détruisent en grande partie le parenchyme hépatique, entraînent de l'hypoglycémie.

La première observation est celle de Parnass et Wagner *publiée en* 1921; il s'agissait d'une fillette de neuf ans, porteuse d'un néoplasme hépatique de nature inconnue. La glycémie à jeun était si basse qu'il était pratiquement impossible de la doser. L'administration de sucre fit remonter aussitôt la glycémie, mais cette amélioration ne dura pas et l'injection d'adrénaline resta également sans effet.

Elliot, *en* 1929, au cours d'un carcinome primaire du foie, observa une hypoglycémie progressive, comparable à celle réalisée par l'hépatectomie. Le syndrome se manifestait par des crises successives, en dehors desquelles tout paraissait normal. La glycémie à jeun était de 0,14, la privation prolongée de nourriture amenait invariablement le coma. L'inter-

vention permit de mettre en évidence un adéno-carcinome hépatique. Le malade mourut vingt jours plus tard, dans le coma. L'autopsie montra un lobe hépatique entier occupé par la tumeur, la présence de nombreuses métastases hépatiques et intestinales.

Nadler et Wolfer ont relaté, cette même année, un cas de carcinome primaire du foie, qui détruisait 80 % du parenchyme et qui s'accompagnait de métastases multiples. Pendant trois mois et demi, le malade présenta des accès hypoglycémiques répétés. Les examens de la selle turcique, des capsules surrénales, du pancréas furent négatifs. Les fonctions hépatiques étaient peu touchées.

Bielschowsky a publié, en 1932, une observation de cancer du foie avec hypoglycémie. Plus récemment, en 1942, Engel R. décrit un cas de cancer primitif du foie avec accès hypoglycémiques.

Nous allons étudier plus spécialement l'observation de Crawford W., parue en 1931 :

M. A..., âgé e quarante-deux, entre à l'hôpital Episcopal le 22 décembre 1926.

Antécédents héréditaires : R. A. S..

Antécédents personnels : Paludisme à dix ans, influenza en 1918, chancre suivi d'un traitement spécifique sévère de deux ans, blennoragie.

Histoire :

Le malade entre à l'hôpital à la suite d'un traumatisme, ayant provoqué une douleur abdominale violente et causé des fractures de côte. Tout s'améliore rapidement et il rentre chez lui. La douleur persiste cependant, principalement à l'épigastre. Le malade a bon appétit et mange par petites quantités. Car, s'il reste un moment à jeun, il éprouve des vertiges, calmés aussitôt par l'alimentation. Pas de troubles par ailleurs, le malade reste cependant nauséeux, il maigrit rapidement : 25 kilogs en tout; la fréquence et l'intensité de ses vertiges le contraignent à rentrer de nouveau à l'hôpital.

A l'examen :

Sujet encore en bon état général, pesant 112 kilogs. L'examen approfondi des organes des sens, de l'appareil respiratoire et cardio-vasculaire ne rèvéle rien d'anormal. A l'abdomen, on note :

— légère tuméfaction épigastrique, surtout marquée près du rebord costal. Foie étendu vers le bas jusqu'à 2 c/m. au-dessous de l'ombilic, il est ferme, lisse, sensible;

— masse paraissant adhérente siégeant dans l'hypocondre gauche, descendant plus bas que l'ombilic ;

— hyperpéristaltisme intestinal entraînant un météorisme important.

Par ailleurs, des examens neurologiques complets, ophtalmologiques, radiographiques de la selle turcique sont absolument négatifs.

Evolution :

Le 23 décembre 1926, à 7 heures, prise de sang; à 9 heures, apparition d'un coma : le malade paraît endormi, mais présente des sueurs froides, de l'hypersalivation, un écoulement de larmes. Les pupilles sont égales, de taille normale. T.A.: 15/8,5. Pouls : 78, régulier, bien frappé. Respiration : 20, sonore. Pas d'odeur acétonémique, quelques contractures des membres. Injection de 40 unités d'insuline : aggravation des symptômes, la respiration devient dyspnéique, le malade avale sa langue. Les pupilles sont en myosis. Pouls : 72. La respiration : 26.

A 10 heures : résultat de la glycémie pratiquée à 7 heures : 0,3 gr. %; on injecte aussitôt 35 cc. de glucose à 50 % intraveineux. En trois minutes, le malade reprend conscience.

A 14 heures : malade apparemment normal.

A 16 heures: Le coma apparaît pour la deuxième fois, accompagné de contractures musculaires. 40 cc. de glucose I.V.: reprise de connaissance.

A 17 heures : Malade normal, répondant aux questions.

Le 24 décembre 1926 *:* Après un traitement par boissons sucrées et injection de 190 cc. de glucose à 50 %, la glycémie demeure à 0,25 0/00.

Du 26 décembre au 2 janvier : La glycémie remonte sous l'influence du traitement et varie en moyenne de 0,25 à 1,47 gr. 0/00. Hyperglycémie paradoxale.

A partir du 2 janvier, le malade commence à rejeter les boissons sucrées, on le trouve mort le 7 janvier, alors qu'il semble reposer calmement.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants :

a) Test de tolérance au glucose :

Glycémie avant :	0,58	gr.
» après 1/2 h. :	1	gr.
» après 1 h. :	1	gr.
» après 1 h. 1/2 :	0,97	gr.
» après 2 h. :	0,72	gr.
» après 3 h. :	0,50	gr.

b) *Sang :* Ph.: 7,6; Ictérus Index : 6,8; Van den Bergh : négatif; B. W.: négatif; Urée : 0,17; Formule d'anémie;

c) *Urines :* pas de sucre, ni corps cétoniques.

d) L.C..R. : normal.

Autopsie :

Foie : Carcinome médullaire primitif du foie, occupant les 3/4 du parenchyme. Poids : 4,150 kg. Image histologique de dégénérescence protoplasmique et nucléaire.

Capsules surrénales : Normales; Poumon : Congestion passive et métastases.

Pancréas : Normal.

Rein : Congestion passive et fibrose; rate : congestionnée.

. . Discussion :

— Comparant cette évolution avec celle observée par Mann et Magath chez l'animal hépatectomisé, Crawford s'étonne qu'avec 500 gr. de tissu hépatique restant actif, la glycémie soit aussi basse, alors que, dans l'hépatectomie, l'hypoglycémie survient au-dessous de 15 % de foie restant, soit ici environ 300 grammes.

— Il semble curieux qu'un individu au repos puisse brûler 2.200 grammes de glucide par jour, comme pendant la semaine du 26 décembre au 2 janvier, sans présenter d'hyperglycémie, de glycosurie, de modification du métabolisme.

— Cette absence d'hyperglycémie et de glycosurie serait un argument en faveur de l'hyperinsulinie, mais la courbe de tolérance au glucose prouve le contraire.

— Il est étonnant de constater une atteinte aussi étendue du foie, sans altération grave de la fonction hépatique.

— Quel a été le rôle du traumatisme ? A-t-il affecté le splanchnique, le pancréas ?

— Wilder, discutant le cas d'Elliot, déclare que dans un cas opéré par Finney : il peut y avoir hyperfonction des îlots de Langerhans sans lésion visible.

— On peut aussi penser, comme le suggère le professeur Duperié, à un néoplasme pancréatique déterminant des lésions organiques minimes, ayant métastasié précocement le foie.

Conclusion : . . .

Il s'agit d'un cas d'hypoglycémie spontanée, chez un malade porteur d'un néoplasme médullaire du foie, ayant entraîné des lésions de dégénérescence, les tissus hépatiques restant apparaissant normaux et suffisants, semble-t-il, pour assurer la glycémie. Ici encore, on peut constater la discordance existant fréquemment entre les faits cliniques, biologiques et les constatations nécropsiques.

2. — Ictère catarrhal aggravé.

Voici une observation de J. Decourt, Guillemin J. et Gorin R. publiée en novembre 1943 :

Mme B..., Autrichienne d'origine israélite, paraissant en bonne santé lorsque survint la maladie qui devait l'emporter.

Antécédents personnels : Deux grossesses normales, quelques douleurs à l'hypocondre droit passagères, avec inappétence, sans vomissements, sans ictère. On avait parlé de cholécystite, il y a quatre ans. R. A. S. depuis cette époque. Pas d'excès éthyliques. La malade n'a pas souffert des restrictions.

Histoire :

Début insidieux en juin 1943 : Asthénie, anorexie, constipation, amaigrissement de 3 kilogs en une semaine. Ni douleurs, ni fièvre, ni vomissements.

Dix jours après : apparaît un ictère léger qui fonce peu à peu en même temps que les selles se décolorent. T. : 37, 37°2; un clocher à 38°. Sels et pigments biliaires dans les urines. Le foie déborde de deux travers de doigt. Rate normale. T. A. : 12-7.

Le diagnosic est : « Icère catarrhal bénin ».

Traitement par régime lacto-végétarien — uroformine et chophytol.

Pronostic excellent.

Le 30 juin, la malade est prise d'une somnolence invincible qui aboutit à un état de torpeur.

Le 1er juillet, l'ictère a foncé notablement, le coma est presque complet.

Examen le 2 juillet : Ictère intense de teinte safran, face bouffie, pas d'œdème des membres. Pannicule adipeux bien conservé. Quelques taches purpuriques sur les membres et le tronc, ecchymoses aux points d'injections I.V. Foie non perceptible, matité hépatique de quatre travers de doigt. Rate normale. Incontinence d'urine. T. 37°; pouls: 120; T.A. 18-10.

Etude du coma : Profond, mais quelques phases d'agitation, avec plaintes inarticulées, battements des paupières, contractures des membres. Hyperréflectivité. Pas de Babinski. Insconscience totale. Pupilles dilatées réagissant à a lumière. La respiration, ample et profonde, devient rapidement inégale, d'intensité variable, n'ayant cependant pas la régularié d'un rythme de Cheyne Stockes, pas de signes méningés.

Examens complémentaires :

Signe du lacet : Positif. Temps de saignement : 5 minutes. Temps de coagulation : 14 minutes. Résistance globulaire augmentée.

Urine : Sels et pigments biliaires, trace d'albumine, quelques hématies et globules blancs. Pas de germes, pas de cylindres, pas de corps cétoniques.

Sang : Glycémie : 0,56 gr.; R.A.: 31 vol.; lipides totaux : 4,5 gr.; cholesterol : 0,8 gr.; sels biliaires : 80 millgr.; pigments biliaires: 1,5 gr.; B.W. : négatif; L.C.R.: azote des polypeptides : 56 milligr.. Formule : hématie, 4.500.000; Leucocyte, 11.200; Polyneut-ro, 71; Poly-eosino, 3; Lympho, 10; Mono, 6.

Evolution :

Traitement par glucose intraveineux, bicarbonate de soude en goutte à goutte rectal, insuline, vitamine K, extraits hépatiques à doses massives.

Pas d'amélioration, le purpura s'accentue, coma de plus en plus profond. T. : 38°3. Mort dans la soirée.

Autopsie 36 heures après la mort :

Foie atrophié pesant 700 grammes, parenchyme mou brun clair fuyant sous le couteau. L'histologie montre une nécrose totale de tout le parenchyme hépatique avec autolyse et destruction complète des structures cellulaires. Il est difficile de faire la part de l'hépatite et celle de l'autolyse cadavérique. On note, par endroit, de petits infiltrats d'hématies et de mononucléaires, des lésions de sclérose annulaire, quelques néocanalicules biliaires, les signes de sclérose montrent qu'une altération antérieure avait précédé la phase d'hépatite ictérigène.

Pancréas : Ecchymotique, lobulation par des travées fibreuses, contenant un peu de tissu adipeux, aspect d'une pancréatite scléro-adipeuse.

Surrénales : Congestionnées, hémorragies corticales.

Rate : 160 grammes, foyers de nécroses et d'hémorragies.

Poumon : Splénisation étendue, quelques foyers apoplectiques disséminés.

Discussion :

L'insuffisance hépatique, seule, doit être tenue pour respon-

sable des accidents nerveux, il n'y a pas eu néphrite, l'albuminurie terminale, les hématies urinaires sont imputabes aux hémorragies dans le parenchyme rénal. Le taux d'urée était d'ailleurs faible.

Le coma paraît dû à trois facteurs :

Une intoxication azotée : azote polypeptidique du L. C. R. = 56 millgr., insuffisance de clivage, 0,197.

Une acidose : ampleur respiratoire rappelant le type Kussmaul. R. A. 31 vol., sans cetose.

Une hypoglycémie : 0,56 gr.. Hyperacidité, mydriase, mais pas de Babinski. Il s'agissait donc d'un « coma hépatique pur », puisque ces trois facteurs peuvent être considérés comme des conséquences directes de la déchéance hépatique, réalisant un tableau comparable à celui de l'hépatectomie. On peut cependant discuter une intoxication biliaire : ictère intense, bilirubinémie élevée, Cholesterol abaissé. Il semble admissible que l'insuffisanc hépatique a été si rapide qu'elle n'a pas laissé le temps à l'organisme de se débarrasser des sels et pigments biliaires accumulés durant la période d'ictère catarrhal. Ce fait, joint à la régression rapide du volume du foie, à l'extrême atrophie révélée par l'autopsie, laisse penser que la dégénérescence terminale a été brutale et massive.

Nous publions une deuxième observation, inédite, due *à l'obligeance de M. le Professeur* Duperié, de la Faculté de Médecine de Bordeaux :

M^me^ M..., âgée de 40 *ans,* fait depuis dix jours un ictère infectieux sans fièvre élevée. Cet ictère, banal au début, s'est compliqué, il y a trois jours, d'intolérance gastrique et de vomissements répétés. La malade était au régime hydrique, mais rejetait presque tout. Urines rares et foncées.

..*Le* 24-6-1946, *à* 7 *heures :* Malade somnolente, geint dans son lit, ne répond pas aux questions. Le médecin, consulté, trouve la malade dans le coma : yeux mi-clos, pupilles normales, n'exécute aucun ordre, semble mâchonner. T.: 37°. Pouls : normal.

Pas de signes basilaires. Pas de paralysie. Pas de troubles des sphincters. Pas d'odeur d'acétone.

Le professeur Duperié, consulté, conseille l'hospitalisation à Saint-André.

Examen le 24-6-1946, *à* 9 *h.* 30 :

Même état, n'exécute aucun ordre. Ne répond pas. Sensibilité normale quand on la pince : mouvements de retrait vifs et gémissements.

Réflexes rotuliens vifs, polycinétiques, achilléens et médio-plantaires vifs.

Réflexe nauséeux existe. Pas de raideur de la nuque. Pas de Cheyne Stockes, pas de Kussmaul.

Par ailleurs : Ictère des téguments et de sclérotiques.

Examens de laboratoires :

Glycémie : 0,35 0/00; Azotémie : 0,43 0/00.

Urines : Ambrées louches, sédiments faibles. Ph.: 6,4. D. à 15° = 1027. Albumine : 0,08. Forte présence de pigments biliaires. Présence de sels biliaires. Leucocytes assez nombreux. Pas d'hématies, pas de cylindres. Pas de sédiment cristallisé.

Sang : La réserve alcaline n'a pu être dosée.

Urée : 0,50 gr.. Glucose : 1,17 (après le traitement le 24 au soir).

Traitement :

Sérum glucosé isotonique sous-cutané et I.V., Sérum physiologique en Murphy, Solucamphre, hépatrol injectable, campolon.

Le 25-6-1946 *:*

Malgré un traitement intensif : 1/2 litre de sérum glucosé I.V. ou sous-cutané, depuis la veille, le coma persiste.

Pouls : 112, régulier. Respiration ample avecc stertor inspiratoire et pause entre les inspirations, irrégulière : 15 à 16 mouvements à la minute. L'haleine est aromatique.

La malade baille, s'étire, le facies est bouffi, les mains, poignets, avant-bras sont œdématiés, ecchymoses assez pro-

fondes sur le dos de la main, aux avant-bras : manœuvres de prises de sang ?

Réflexes rotuliens vifs, polycinétiques à gauche, achilléens faibles. Pas de clonus du pied, ni des rotules. Babinski bilatéral spontané. Réflexes au niveau des membres supérieurs normaux. Petites phases de contractures très courtes : elle semble « s'étirer ».

L'ictère a foncé, sang sur les lèvres : la malade s'est peut-être mordue la langue au cours de la nuit.

Foie : ne débordant pas, ne paraît pas douloureux.

Rate : non percutable.

Rétention d'urine : urine acajou après sondage.

Membres inférieurs œdématiés depuis la veille.

Les bruits du cœur sont normaux. Pas de raideur de la nuque.

Pas de signe de Kernig.

Dans l'après-midi :

La situation empirant, la malade est reprise par sa famille. Elle meurt à son domicile dans la soirée.

Discussion :

Dès le 24, nous nous trouvons en présence d'un coma chez une hépatique, déshydratée par les vomissements, en état d'inanition du fait des vomissements répétés et de l'alimentation liquide. C'est un coma hypoglycémique :

— Glycémie : 0,35. Hyperréflectivité. Babinski bilatéral.

— Avec acidose, bien que la R. A. n'ait pu être obtenue par suite d'un accident technique.

— Odeur acétonémique de l'haleine.

— Respiration rappelant le type Kussmaul.

L'inanition semble avoir joué ici un rôle adjuvant :

L'hypoglycémie d'origine hépatique est favorisée nettement par le jeûne. Bodansky, dans ses expériences d'intoxication des chiens par le P., le chloroforme et l'hydrazine, a montré que l'hypoglycémie était plus intense et plus rapide chez les animaux pauvrement nourris Il est intéressant de noter que

malgré le retour de la glycémie à la normale 1 gr. 17, les accidents n'en ont pas moins continué leur évolution fatale.

M. le Professeur Duperié a eu l'attention attirée, durant ces dernières années, par le fait que de nombreux hépatiques soignés dans son service, à Saint-André, présentaient des modifications glycémiques curieuses. Grâce à une méthode de recherches systématiques, il a pu mettre en évidence des cas d'hypoglycémie fréquents, notamment le cas typique que nous publions.

3. — Ictère grave:

1. Par atrophie jaune aigue du foie

Meulengracht a mentionné un cas d'atrophie jaune aiguë primitive, ayant déterminé une hypoglycémie intense de 0,30 à 0,10 gr..

Rabinowitch, en 1929, rapporte un cas semblable : l'autopsie montra un parenchyme hépatique presque totalement détruit. La glycémie atteignit 0,16 gr.. Ces symptômes étaient accompagnés de signe de néphrite aiguë, sans élévation de l'urée.

Geiser, en 1942, a rencontré au cours d'une épidémie d'hépatite observée en 1942, un cas anormal :

Une fillette de 6 ans est décédée, après augmentation marquée du volume du foie; glycémie à 0,48; abaissement du rapport sérine-globuline, acidose et néphrose ; à l'autopsie : atrophie jaune aigue du foie.

Nous relatons une observation récente, *datant de* 1944, *publiée par* Cathala J. et Auzepy : Ictère grave par atrophie jaune aigue du foie dans l'enfance

Monique B..., 4 ans et demi, entre dans le service au début de la matinée, le 16 novembre 1942.

Histoire :

Enfant fatiguée, anorectique depuis un mois environ. Depuis 10 jours, un ictère s'est installé, paraissant banal, franc, accompagné de décoloration des matières et de pigmentation des urines. Pas de fièvre. Celle-ci a fait son apparition

brutale deux jours avant l'entrée dans le service, s'élevant à 39°9.

Examen :

Elle entre dans le coma : malade calme, inconsciente respiration régulière. mais dès qu'on veut l'examiner, elle devient la proie d'un état d'agitation inconsciente.

Ictère évident, colorant la peau et les muqueuses.

Urines hypercolorées.

Foie palpable, déborde de deux travers de doigt.

Rate non percutable, non palpable.

Pas de signes méningés. Pas de *purpura*. Pas d'hémorragies des muqueuses.

Evolution rapide : Le pouls s'accélère, le coma devient plus profond, la respiration est irrégulière. L'enfant meurt dans l'après-midi.

Examens complémentaires :

Urines : Pigments et sels biliaires. quelques cristaux d'urates; pas de cylindres.

Sang : Azotémie..... 0,35 0/00
Glycémie..... 0,14 0/00
Cholesterolémie 1,50 0/00

L. C. R. : 2 *leucocytes* par m/m^3
Albumine..... 0,15

Glycorachie : 0,13

. .Autopsie :

Foie : Poids, 600 grammes, un peu jaune, dégénéré par endroits; histologie : lésions dégénératives diffuses.

Certaines plages cellulaires sont très altérées. Trame conjonctive respectée. Infiltrats leucocytaires des espaces Porte. Grosse dégénérescence graisseuse.

Vésicule congestionnée ; bile épaissie.

Reins : Congestion glomérulaire et interstitielle légère, quelques petites hémorragies.

Surrénales : Normales.

Poumon : Infarcissement, œdème.

Rate — Pancréas : Macroscopiquement normal.

Discussion :

Bien que les symptômes manifestés soient incomplets, nous avons bien affaire à un coma hypoglycémique terminal.

— Respiration irrégulière.
— Glycémie effondrée : 0,14 0/00.
— Glycorachie : à 0,13 0/00.

déterminé par un ictère grave. L'autopsie confirme l'origine hépatique, le pancréas, les surrénales sont normales macroscopiquement. Peut-être faut-il déplorer l'absence d'un examen histologique de ces deux glandes. Il n'y a pas eu d'atteinte rénale, l'azotémie est paranormale.

On pourrait, cependant, classer ce cas dans le groupe des ictères catharraux aggravés, étudiés par Herxheimer et Bergstrand.

Cathala et Auzepy relatent un deuxième cas semblable : ictère aggravé chez une enfant de 6 ans et demi, provoquant la mort par un coma, avec convulsions et signe de Babinski positif

Fiessinger et Bastin relate en 1944 un cas de cirrhose de Mossé, Marchand, Mallory, ou ictère grave cirrhogène : C'est l'histoire d'une femme de 57 ans qui présenta une phase d'hépatite dégénérative avec ictère franc, douloureux, fébrile, avec augmentation proximale des concentrations galactosuriques fractionnées. Puis la phase de cirrhose apparut, accompagnée d'une atrophie rapide du foie, d'ascite et d'œdème. La mort survint, avec intoxication polypeptidique, et une glycémie à 0,69.

En 1946, Fiessinger décrit trois cas d'ictères graves.

L'un d'eux s'accompagne d'une hypoglycémie légère, sans signes cliniques bien nets.

2. — Hepatites toxiques

Nous avons groupé à part les hépatites d'origine toxique, bien qu'elles représentent la cause la plus habituelle de l'atro-

phie jaune aigue du foie. Les observations publiées sur ce sujet sont, en effet, les plus nombreuses.

Bodansky, *en* 1923, a rapporté des cas d'hypoglycémie au cours d'insuffisance hépatique mortelle provoquée par le chloroforme et le phosphore.

Ses expériences d'intoxication du chien par le phosphore, l'hydrazine et le chloroforme s'accompagnent toujours d'une chute glycémique marquée.

Mac Intosh (1927) a constaté un cas semblable d'intoxication par le phosphore. La glycémie, tombée ici à 0,25, put cependant se rétablir à la normale, grâce à une thérapeutique intensive par injections de glucose, sous-cutanées et intraveineuses.

Mac Lean, Mac Donald et Sullivan a publié, en 1929, un cas d'intoxication phosphorée aiguë chez un enfant de 18 mois, à la suite de l'ingestion accidentelle d'une pâte pour détruire les rats.

Les manifestations hypoglycémiques se traduisirent par un coma, une glycémie à 0,55, une glycorachie à 0,24, accompagnant un ictère, du purpura, des hémorragies. Malgré les injections de glucose, l'enfant mourut.

Cross et Blackford signale, en 1930, un cas d'ictère grave toxique avec hypoglycémie, provoqué par le novarsénobenzol.

Les principales manifestations furent : de l'œdème, du prurit, du délire, un état général très atteint.

La glycémie atteignit des taux variant de 0,35 à 0,27. L'injection intraveineuse de 100 cc. de glucose fit monter la glycémie à 1,39, comme cela se produit chez le chien hépatectomisé. Cette action fut de courte durée, le malade mourut peu de temps après.

Binet L. et Mareck, en 1936, signalent de l'hypoglycémie dans l'intoxication phalloïdienne. Leurs expériences d'intoxication par de l'amanite desséchée, sur le chien et le lapin, provoquent toujours une hypoglycémie sérieuse : chute de 0,99 à 0,31 en 14 heures dans un cas. Ils préconisent une

thérapeutique sucrée dans une telle intoxication.

Huriez Cl. et Liard P. relatent, en 1946, un cas d'intoxication par les Sulfadiazines : une colibacillaire de 33 ans reçoit, durant le mois de janvier, une cure alternative de Sulfathiazol et Sulfadiazine. Au début de février, elle présente un ictère qui fait interrompre une cure moyenne en posologie, mais anormalement prolongée. Le 15 février, apparaît un coma. L'hypoglycémie atteignit 0,40 quelques heures avant la mort, que ne put retarder un traitement sucré intensif. Ils attirent l'attention sur le danger, pour le foie, des cures prolongées d'Adiazine.

Voici, à présent, une observation récente de Cyril Mac Bryde, *publiée en* 1940 :

Le 3 *mars* 1939, un garçon de 10 ans entre dans le service pour : une jaunisse sérieuse, avec gros foie débordant de 6 c/m; il était cependant actif et ne se sentait pas malade.

Histoire :

Depuis cinq mois, il avait commencé à prendre des capsules de « Gaiasin » (gaïacol ester of Phenyl-cinchoninic acid) contre le rhume. La dose qui lui avait été prescrite était de 3 capsules pour 24 à 48 heures. Le médicament étant repris à intervalles de semaines, chaque fois qu'un léger rhume semblait le guetter. Il y avait eu un intervalle de plusieurs semaines avant sa dernière ingestion de capsule; le 1er mars : une capsule et demie. Il avait pris, en tout, 15 à 18 capsules durant les cinq mois précédents.

On conseille à l'enfant, dont le père est médecin, de rester à la maison, sous surveillance, avec un régime riche en sucre : après une amélioration qui lui permit de retourner à l'école jusqu'au 8 mars, on le trouve inconscient sur son lit.

Le 9 *mars, il entre à l'hôpital Saint-Louis.*

Examen :

— Ictère et coma profonds.

— Foie : N'est plus palpable, matité petite, le tympanisme s'étend haut au-dessus du rebord costal.

— La diminution du foie, comparée à l'hypertrophie im-

portante constatée six jours auparavant, était, comme le dit l'auteur, « extrêmement dramatique ».

Examens complémentaires :

— Icterus index : 170 ;

— Glycémie : 0,38;

— Autres constituants du sang inférieurs aux limites normales ;

— L.C.R. : normal.

Evolution :

Le gamin ne reprit pas conscience, malgré un traitement glucosé intra-veineux intensif, et solution de Ringer-lactate. On l'alimentait par une sonde. Il mourut le 12 mars.

Autopsie :

— Foie : 460 gr., atrophie jaune aiguë du foie ;

— En plus : Ascite, hydrothorax bilatéral, hydropéricarde.

Discussion : .

Il est intéressant de noter dans ce cas l'apparition brutale du coma comme signe d'une hypoglycémie atteignant un taux très bas : 0,38, chez un sujet soumis à une alimentation riche en sucre. L'atrophie du foie a été dramatique dans sa rapidité, comme dans l'observation de Decourt, Guillemin et Gorin publiée plus haut. La coexistence brutale du coma et de l'atrophie montre nettement la relation de cause à effet entre une insuffisance hépatique aussi intense et les accidents hypoglycémiques.

3. — Hépatites infectieuses

Nous relatons à présent une observation d'hépatite parenchymateuse subaiguë, d'étiologie indéterminée, *publiée par* Moore, O'Farrel et Headon en 1934 :

Une femme mariée, 40 ans, pauvrement nourrie, entre à Mater Misericordiæ Hospital le 30 mai 1933, dans le coma.

Antécédents : Six enfants V.B.P., pas de fausses couches, pas d'alcoolisme, malade en bonne santé jusquà trois ans avant son arrivée à l'hôpital.

Histoire :

Elle devint confuse et commença à prendre moins d'intérêt à la vie. Durant la dernière année, chute de l'appétit, crises de vomissements de plus en plus nombreuses, perte de poids, deux pertes de connaissance d'une heure, pas de mémoire de ces attaques.

2 mars 1933, accouche de deux jumeaux, hémorragie de la délivrance. Vomissements, la confusion augmente jusqu'à la rentrée à l'hôpital.

N'a jamais eu de diabète, ni de jaunisse.

Examen :

Pouls : 80; r. 22; t. subnormale; apparence anémique, marmottant, petits mouvements des bras désordonnés. Tension artérielle : 9,8/7. Pas de réflexes rotuliens. Signes de Babinski négatif. Membres un peu contracturés.

Examen physique par ailleurs normal, urine normale; pupilles réagissant à la lumière; pas de troubles pulmonaires, (Pas de B.W., pas de formule), pas de signes de syphilis.

Glycémie : 0,25 gr./1 000.

Traitement par glucose, non retenu.

Matin suivant : Patiente encore comateuse, mais tranquille.

A 8 h. 30 : Glycémie : 2,9 0/00; urée : 0,42. Elle retient un peu de sucre per-os dans la matinée.

15 h. 59 : Glycémie : 0,31.

14 heures : 25 gr. de glucose intraveineux. Après 10 minutes, elle devient consciente, mais encore nébuleuse. Glycémie à ce moment : 2,38 0/00. Elle peut s'asseoir et boire. Aucune paralysie des membres, pas de tumeur intracranienne.

Deux heures après, la glycémie est tombée à 0,94. Deux heures après : 1,04.

17 h. 30 : La malade devient confuse.

18 heures : Glycémie : 1,04. — Coma.

19 heures : Electro-cardiogramme normal. Petits vomissements, la malade ne retient pas le sucre.

Le coma devient plus profond, on essaye l'injection d'adrénaline.

La malade meurt à 3 heures du matin, le 1er juin.

Autopsie :

Foie : taille normale, quelques taches roses pâles, section rouge lisse. Histologie : aspect lobulé disparu, échantillon plus cellulaire que normalement; quelques cellules montrent des figures de mitose et contiennent deux noyaux. Pas de dégénérescence, pas d'infiltration graisseuse, ni d'hémorragie, ni d'inflammation, ni de fibrose. Lésions de destruction parenchymateuse et images de régénération.

Rate : Peu augmentée, surface congestionnée.

Reins : Petite nécrose et desquamation des tubes contournés et des glomérules.

Pancréas : Apparence normale, pas de tumeurs visibles; îlots de Langerhans normaux.

Surrénales : Normales.

Crâne : Selle turcique ormale.

Appareil gastro-intestinal : Normal.

Conclusion : Hépatite parenchymateuse subaiguë, réaction de réparation dans le foie : variation de la taille des cellules, hyperchromatisme, mitoses.

Discussion :

Le cas rapporté ici est l'équivalent clinique des expériences de Mann et Magath : L'hépatectomie chez le chien est suivie aussitôt d'une hypoglycémie. L'ingestion de sucre abolit immédiatement les symptômes, la glycémie remonte à un taux élevé puis redescent graduellement. Par injections répétées de glucose, l'animal survit 24 heures sans symptômes, mais, malgré une glycémie encore maintenue, le coma mortel apparaît. Ici, les symptômes régressent après l'injection de glucose, mais le coma réapparaît avec une glycémie de 1,04 quatre heures après la dernière injection sucrée.

Par ailleurs, le Pancréas et les Surrénales sont normaux et ne déterminent aucun signe d'insuffisance fonctionnelle symptômatique.

Alphonse P. et Junet R., *en* 1946, au cours d'une étude des hépatites épidémiques aboutissent à cette conclusion : au cours de la phase aiguë de l'hépatite épidémique, la glycémie à jeun est normale, ne s'abaissant qu'avec l'atrophie de l'organe. L'épreuve de tolérance au glucose montre alors une flèche hyperglycémique élevée, avec prolongation de la phase d'hyperglycémie.

4.— Dégénérescence graisseuse

Le Count et Singer rapportent un cas de cirrhose graisseuse, d'origine alcoolique ,dont la glycémie fut de 0,67 à l'autopsie, le glycogène était remplacé par de la graisse

Josephs, *en* 1929, décrit deux cas d'hypoglycémie par infiltration graisseuse étendue du foie, observés chez deux enfants. Le syndrome se manifesta par un état de torpeur, des crises convulsives, des vomissements qui se succédèrent jusqu'à la mort.

Tucker H., Porter W. relatent, en 1942 un cas d'hypoglycémie secondaire, consécutif à l'intoxication alcoolique.

Nous relatons à présent une observation de Minet J., Warembourg et Linquette, *publiée en* 1938 :

M^me^ S. V... entre d'urgence à la clinique médicale et phtisiologique de la Faculté de Lille, le 14 février 1938, en pein coma.

Antécédents : S'est mise à boire depuis deux ans, amaigrissement causé par les restrictions, depuis quelques semaines présente de l'amnésie, des troubles psychiques à tendance dépressive, sans autre manifestation pathologique.

La nuit dernière, après une journée normale en apparence, la malade entre dans le coma.

Examen :

Femme de 44 ans, comateuse, complètement immobile dans son lit, ne répondant à aucune excitation, paraît fortement amaigrie, fines varicosités aux pommettes Respiration superficielle mais calme et de rythme normal. Pouls régulier, bien frappé : 100. Pupilles en mydriase légère. Haleine : aucune odeur. Température : 36°5.

Examen du système nerveux : aréflexie tendineuse totale. Conservation des réflexes cornéens et pupillaires, absence de signes méningés et de troubles sphinctériens. Signe de Babinski bilatéral La ponction lombaire donne un liquide clair non hypertendu. Composition normale, sérologie négative.

Signes généraux :

Bruits du cœur : bien frappé, sans souffle surajouté. T.A. 14×7.

Auscultation pulmonaire : Murmure vésiculaire léger.

Foie : Ne déborde pas, percutable sur 12 c/m.

Rate : Ni palpable ni percutable.

Organes génitaux : Rien à signaler.

Cathétérisme vésical : 10 cc. d'urine trouble, sans albumine, ni sucre. Réactions de Legal et de Gerhardt : franchement et fortement positives.

Le *traitement* fut : Toni-cardiaque, sérum glucosé isotonique sous-cutané (500 cc.), insuline en petite quantité (20 unités).

Evolution :

Sous l'influence du traitement, la malade sort du coma en quelques heures :

Le signe de Babinski a disparu, l'acétonurie également, un état d'obnubilation persiste : tout interrogatoire précis reste impossible.

Dans la soirée : acétonurie à nouveau et coma.

Sous l'influence du traitement sucré, la malade reprend définitivement connaissance.

Le 15 février :

Membres supérieurs : Réflexes tendineux normaux.

Membres inférieurs : Atrophie musculaire importante, non élective, non douloureuse.

Réflexe rotulien dr oit réapparu, mais diminué.

Réflexe rotulien gauche aboli ainsi que les deux achilléens.

Pas de Babinski. La marche est hésitante, sans steppage.

Urines : Normales. Pas d'acétonurie.

Les troubles psychiques sont surtout dominants : facies hilare et ébrieux, amnésie complète pour les faits récents confusion mentale que la malade essaie de masquer par de la fabulation.

..*Examen complémentaire* effectué pendant le coma :

— Urée sanguine normale : 0 gr. 12 au litre;

— Réaction de Kahn : négative;

Chlore plasmaique : 3 gr. 50 au litre; Chlore globulaire : 2 gr. 1 ;

— Réserve alcaline : abaissée.

— Hypoglycémie : 0 gr. 51.

Ces résultats donnent des indications thérapeutiques plus nettes. On fait absorber à la malade de grosses quantités de sucre.

Peu à peu, les troubles diminuent sans disparaître complètement : Amnésie persistante portant sur les faits récents, tendance à la fabulation, troubles polynévritiques légers aux membres inférieurs. La glycémie faite quatre jours après la sortie du coma donne un chiffre de 1 gr. 55.

Discussion :

Il s'agit donc, dans ce cas, d'un coma hypoglycémique spontané avec acidose et acétonurie, évoluant chez une éthylique avérée, porteuse d'une hépatomégalie douloureuse et présentant un syndrome de Korsakow. Cette malade a été soumise durant les semaines précédentes à une hypoalimentation notable.

S'agit-il d'une hyperinsulinie ? Rien ne nous autorise à le croire, car elle donne habituellement des accidents continus ou à paroxysmes fréquemment répétés, et non des accès isolés comme dans ce cas.

Il n'y a pas, ici, de symptômes d'insuffisance surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne; l'absence de glycosurie élimine la possibilité d'un diabète rénal.

L'origine hépatique trouve, au contraire, bien des arguments :

L'insuffisance hépatique est bien démontrée :

— Ethylisme avoué, syndrome de Korsakow, foie gros douloureux; l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire montre l'existence d'un para-diabète, comme on le rencontre souvent chez l'insuffisant hépatique.

— L'acétosurie, la diminution de la R.A.: 40 et du Ph. rapport chloré à 0,60) sont des conséquences directes de la déchéance hépatique. Ces signes excluent la possibilité d'une hyperinsulinie qui ne donne jamais de l'acétonurie, mais tend à élever la R.A. et Ph.

— L'alternance rapide de taux glycémiques inférieurs puis supérieurs à la normale est bien en faveur de l'origine hépatique.

— L'inanition a joué ici le rôle adjuvant habituel.

5. — Amylose hépatique.

Nous relatons ici un cas de dégénérescence amyloïde primitive *publié en* 1943 *par* N. Fiessinger, R. Leroux, P. Lajouanie, J. Grislain :

Une malade de 53 ans se présente, le 10 mars 1942, se plaignant à la fois de fatigue générale, de douleurs abdominales et de douleurs des extrémités.

..Antécédents personnels : Pas d'infections antérieures, pas de suppuration, pas d'antécédents tuberculeux ni syphilitiques, B.W. et Kahn négatifs.

Examen :

Foie : Enorme, régulier, mesurant 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate : Normale, pas d'ascite, ni de circulation collatérale, une albuminurie de 2 gr. environ, la diarrhée est d'importance variable.

Pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Le tableau se complique de l'existence d'acroparesthésies avec érythromélalgie, prédominant nettement aux mains.

Pas de fièvre.

Examen complémentaire :

Foie : Courbe glycémique après ingestion de 60 gr. de glucose : 0 gr. 94; trente minutes : 1,46; soixante minutes : 1,46 cent cinq minutes : 1,19. Rose bengale, 1 milligr. 5. Cholestérolémie, 1,9. Urobiline légère.

Reins : Epreuve de dilution minima, 1 004; concentration maxima, 1 017; azotémie, 0,45; absence de corps biréfringents.

Urines : Porphyrinurie : 0; coefficient de Lataste presque normal; nicotinamidurie par 24 heures normale.

Sang : Hémogramme au début normal avec même une légère polyglobulie puis, ultérieurement, légère anémie avec équilibre leucocytaire normal. Myélogramme normal. Suc gastrique après histamine, normal. Lipides, 9 gr. 60; uricémie, 0,220; sérum albumine, 46,60; globuline, 24,60.

Une ponction biopsique du foie fait le diagnostic.

L'épreuve du rouge congo : positive : disparition complète du colorant injecté en 60 minutes.

Biopsie de la peau d'une pulpe digitale : dégénérescence amyloïde des capillaires cutanés.

Evolution :

Pendant plus d'un an, cette malade, par des séjours successifs dans le service de clinique de l'Hôtel-Dieu, est restée sous observation. Un traitement thyroïdien lui procure le soulagement passager des douleurs des extrémités digitales. Le foie augmente encore de volume et deux nouvelles ponctions biopsiques montrent la persistance des mêmes lésions qui s'accentuent en diminuant progressivement l'étendue active du parenchyme hépatique.

Enfin, le 1er juin 1943, la malade tombe brusquement dans un coma soporeux avec déshydratation considérable.

Sang : Azotémie : 1 gr. 60; hypoglycéme : 0 gr. 53; réserve

alcaline à 48 vol..

Urines : Albumine : 3 gr.; ni sucre, ni acétone.

La mort survient le 4 juin, malgré la thérapeutique sucrée.

Autopsie :

Foie : 4 kg. 400, remplit tout le ventre jusqu'au pubis, surface miroitante, « glacée » et lisse, consistance ferme. Histologiquement amylose massive, on reconnaît, de ci de là, des vaisseaux épars et quelques rares cellules hépatiques.

Rate : 700 gr., amylose un peu moins massive.

Surrénales : Amylose infiltrant la médullaire et la corticale.

Reins : Signes de pyélonéphrite légère ascendante.

Poumons : Signes de bronchopneumonie terminale.

Hypophyse : Amylose modérée siégeant dans les parois vasculaires.

Les autres organes sont indemnes.

Myocarde : Amylose dissociant les travées musculaires.

Peau : Amylose des vaisseaux et nodule amyloïde de Lubarsch.

Discussion :

A. Campanacci a rapporté un cas d'amylose primitive fébrile avec cachexie de type Simmonds dont l'évolution mortelle a présenté des accès hypoglycémiques. Fiessinger reconnaît que son malade a manifesté des accidents semblables. L'étiologie hépatique de lhypoglycémie ne fait aucun doute :

— Le coma soporeux avec déshydratation, qui aduré quatre jours ;

— La carence fonctionnelle du foie est évidente ;

— La courbe de tolérance au glucose est caractéristique;

— La disparition presque totale du parenchyme hépatique peut être comparée à l'hépatectomie : les symptômes manifestés sont les mêmes.

— Il est intéressant de noter ici que la fonction uréogénique du foie n'a pas été atteinte, puisque, sous l'effet de l'in-

suffisance rénale, l'azotémie s'élève à gr.: 60.

— Malgré une amylose modérée, de l'hypophyse et des surrénales, il n'y a pas de ici de signes objectifs d'une insuffisance fonctionnelle de ces deux glandes.

6. —Affections vésiculaires et cholédociennes.

Maranon a signalé l'existence d'hypoglycémie au cours des obstructions prolongées du choledoque.
Cammidge en a constaté dans la lithiase biliaire

Coller F. A. et Jackson H. C. rapportent en 1939 trois cas d'affections biliaires chirurgicales accompagnées d'hypoglycémie.

Le premier cas est celui d'un homme de 47 ans qui présentait des pertes de connaissance, avec vomissements sans autres symptômes gastro-intestinaux. Le taux de la glycémie à jeun atteignait 0,61. La courbe de tolérance au glucose montra une flèche d'hypoglycémie importante à 2,3 gr. en une heure, accompagnée d'un plateau caractéristique, durant une heure et demie, précédant la chute brutale vers le taux initial. Les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie mirent en évidence une atteinte hépatique sévère.

L'intervention montra une cholécystite chronique purulente en activité ayant déterminé une cirrhose biliaire Après cette opération, le malade n'eut plus qu'une seule attaque, un mois après, la glycémie à jeun revint peu à peu à la normale et atteignit 0,80 un an plus tard.

Les deux autres cas sont à peu près semblables : cholécystite chronique et accidents hypoglycémiques. L'opération a encore amené ici une guérison spectaculaire de l'hypoglycémie.

Voici une observation récente, *publiée par* Conn J. W. en 1947, relative à un cas d'hypoglycémie déterminé par une cholécystite lithiasique :

Histoire :

W. F...., âgé de 47 ans, cultivateur, vivait en excellente santé *jusquen mars* 1934, quand il commença à avoir des pertes de connaissance périodiques. Ces accès avaient toujours lieu de 3 à 7 heures, c'est-à-dire 9 à 12 heures après le repas du soir et présentaient une durée de une heure à 36 heures. Il n'avait jamais eu d'attaque postpandiale, sauf après un repas qui sembla précipiter une crise. Par ailleurs, il n'avait aucun signe de déficience hépatique ni de lésions vésiculaires. Une crise de perte de connaissance avait été rapidement stoppée par l'injection intra-veineuse de glucose à 50 %. On avait envisagé l'hypothèse d'une tumeur intra-crânienne.

Examens complémentaires

1.) Test de tolérance au glucose après un régime standard :

Glycémie à jeun.....	0,60	gr. 0/00
» après 1 heure ..	2,2	gr. 0/00
» après 2 heures..	2,18	gr. 0/00
» après 3 heures..	1,05	gr. 0/00

2.) Déclanchement d'une hypoglycémie légère par privation hydro-carbonée :

3.) Altérations bien nettes de la fonction hépatique, montrées par toute une variété de tests.

Glycémie à jeun..... 0,14 à 0,18 en 6 occasions

4.) Lithiase du cholédoque visible à la radio.

5.) Soulagement des accès par le régime sucré intensif et par un régime hautement protidique.

Intervention :

— Pancréas normal.

— Surface du foie diffusément granuleuse, une biopsie montre une cirrhose biliaire précoce secondaire à une cholécystite chronique active.

— Vésicule purulente, contenant des calculs.

Après l'opération :

Les signes d'altération fonctionnelle du foie diminuèrent peu à peu. Les fonctions glycogéniques et glycolytiques se relevèrent à la normale. Le syndrome hypoglycémique disparut. La glycémie se maintint normale, sans le secours d'un régime sucré, au lit. Le malade devait mourir 13 ans plus tard sans avoir eu un seul accès de coma, d'un infarctus du myocarde subit.

Discussion :

L'altération hépatique était ici secondaire à une infection ascendante des voies biliaires.

..Il s'agissait bien de crises de coma hypoglycémique :

— Glycémie atteignant 0,14.

— Influence de l'inanition sur le déclanchement des crises ici bien nette.

— Action rapide de l'injection de glucose.

L'origine hépatique est bien prouvée :

Il n'y a pas, d'ailleurs, de signes cliniques d'atteinte surrénalienne, ou hypophysaire ou pancréatique.

La courbe de tolérance au glucose est caractéristique, avec son élévation brutale et son plateau, la déficience fonctionnelle du foie est prouvée par les épreuves.

Dans aucun cas, la relation de cause à effet n'a été si nette qu'ici : il a suffi d'enlever le foyer d'infection qui retentissait sur le parenchyme hépatique pour supprimer définitivement l'hypoglycémie et ses manifestations cliniques

7. — Petite insuffisance hépatique.

La petite insuffisance hépatique s'accompagne généralement d'une glycémie normale ou d'une hyperglycémie légère, Chauffard, Brodin et Zizine ont bien démontré ce fait.

Voici, cependant, une curieuse observation relatée par Cammidge en 1924 :

Il s'agit d'un homme de 46 ans, d'allure athlétique, menant une vie sédentaire, dépourvue d'exercice. Il souffre depuis deux ans de constipation, accompagnée de flatulence et d'ai-

greurs d'estomac. Son appétit diminue graduellement; il dort mal, a fréquemment des cauchemars.

Antécédents : Rhume des foins depuis l'enfance.

Crise d'urticaire sévère il y a peu de temps.

Pas de maladies antérieures.

Histoire :

Au début de 1918 *:* Il devint très abattu et éprouva de la peine à travailler. Il était fatigué facilement, surtout le matin; les repas améliorant son état, il prit l'habitude de manger souvent entre les repas.

Fin 1918 *:* Il éprouva des accès de vertiges, au début petits et transitoires, favorisés par les efforts, puis les crises se multipliaient dès qu'il marchait un peu. Ses amis le croyaient empoisonné.

Examens complémentaires, Avril 1923 :

— Pas d'albumine, ni sucre, ni acétone.

Urines de 24 heures : Excès d'undican et d'urobiline;

— Excès d'azote amino-acide, 0,6 gr..

Sang : Formule normale;

N. amino - acide	10	»
Phénol	14	»
Acide urique élevée.....	10	mmg./100
Glycémie	0,45	gr./l.

Ces résultats montrent une transformation anormale du contenu intestinal, avec insuffisance hépatique et, comme conséquences : la toxemie et l'hypoglycémie.

L'examen des fèces confirme ce diagnostic :

— Augmentation du péristaltisme de la partie la plus élevée de l'intestin ;

— Pas de signes de lésions pancréatiques.

Examen du sang après un repas contenant :

Protide..	15 gr.
Lipide..	40 gr.
Glucide..	40 gr.
(sous forme d'amidon)	

TEMPS	GLYCEMIE
A jeun	0,45
Au repas	0,45
1/2 h. après ..	0,69
1 heure après..	0,85
2 heures après.	0,78
3 heures après.	0,45
4 heures après.	0,40

Partie de 0,45, la glycémie atteint 0,85 une heure après le repas, cette augmentation rapide persiste durant 3 à 4 heures en plateau. Cette épreuve confirme bien le diagnostic de l'insuffisance hépatique. Il n'y a pas, d'ailleurs, de signes de lésions des autres glandes.

Examen le jour suivant après 50 gr. de glucose et après 50 gr. de levulose :

TEMPS	GLUCOSE 50 gr.	LEVULOSE 50 gr.
A jeun	0,45	0,5
1/4 h. après ..	0,80	0,9
1/2 heure après.	0,90	1,24
1 heure après..	1,	1,60
1 h. 1/2 après..	0,88	1,22
2 heures après.	0,50	0,6

Le caractère de la courbe glycémique tend à exclure tout argument de tendance diabétique et est en faveur de l'insuffisance hépatique.

Il n'y a pas eu de glycosurie durant les deux heures du test avec le glucose, on trouva cependant 5 gr. de levulose dans l'urine de 2 heures, celui-ci étant moins bien utilisé que le glucose.

Il est à noter, que le patient ne s'est jamais senti aussi bien depuis deux mois qu'après ces épreuves. La glycémie à jeun avait un peu augmenté le deuxième jour de l'épreuve.

D'après Cammidge : Les symptômes sont dûs ici à une insuffisance hépatique, accentuée par une toxemie d'origine hépatique et intestinale.

A la suite du traitement sucré, ce malade n'a plus jamais ressenti de vertiges, de fatigue dans son travail, il a pu reprendre une vie normale et prendre de l'exercice sans danger. —

8. — Les polycories hépatiques.

Bien étudiées en 1947, *par* Debré R., elles constituent un fait rare,. Debré en a observé personnellement dix cas, dont un familial.

Il s'agit ici d'une surcharge glycogénique ou lipidique atteignant le foie avec prédilection, y créant la glycogénose de Von Gierke ou la steatose massive. Ces manifestations peuvent être isolées, elles sont souvent combinées. On a invoqué pour origine un « trouble neuro-humoral constitutionnel ».

1. — *Historique :*

Parnass et Wagner (Vienne) montrèrent les premiers l'importance des troubles du métabolisme glycogénique dans l'infantilisme hépatique. Von Gierke mit en évidence la glycogénose du foie. Van Crefed étudia l'aspect chimique et clinique de cette maladie. Debré et ses collaborateurs montrèrent l'importance de la stéatose à côté de la surcharge

glycogénique. P. Mauriac a signalé le rapprochement existant entre les polycories et les hépatomégalies des diabétiques. Pompe a décrit la polycorie glycogénique du cœur. Lamotte-Barillon et Kepinov ont découvert la carence hormonale hypophysaire responsable de la poycorie glycogénique du foie.

2. — *Clinique :*

Maladie rare, se présentant sous forme de cas familiaux, les parents sont toujours indemnes, mais les frères et les sœurs sont atteints. La consanguinité semble jouer un grand rôle.

Symptômes :

Dans les premières années de la vie : Embonpoint et défaut de croissance attirant l'attention, puis on découvre :

— Une hépatomégalie importante;

— Une hypertrophie musculaire;

— A la radio, un squelette gracile, ostéoporotique, un retard d'ossificatton;

— Les signes biologiques comprennent de l'hypoglycémie à jeun, acidocétose, hyperlipidémie.

Evolution chronique, parfois sans signes fonctionnels importants, cependant l'acidocétose se manifeste quelquefois par une odeur aromatique de l'haleine, le matin à jeun. L'hypoglycémie peut donner des sensations de faim, un goût spécial pour les aliments riches en sucre, l'enfant exigeant des repas frèquents, ayant peur d'avoir faim la nuit.

Parfois, à la suite d'une chute glycémique plus brutale, on voit apparaître des nausées, des crises d'apnée avec pâleur, des accès de torpeur, une hypersudation, parfois, enfin, des crises convulsives caractéristiques.

A la puberté, généralement, tout s'amende : le foie diminue, les formes s'affinent, l'empâtement graisseux disparaît.

Il existe des formes qui se poursuivent jusqu'à la vingtième année.

On a signalé des formes mortelles dans le bas-âge.

3. — *Syndrome chimique :*

a) Hypoglycémie à jeun : Glycémie normale de l'enfant à jeun varie de 0,30 à 1,2. Glycémie du polycorique : 0,2 à 0,3.

— L'injection d'adrénaline détermine chez l'enfant normal :

Après 1/2 heures : élévation de la glycémie à 1,8-2;

Après 1 heure : diminution peu à peu à 1,5-1,2;

Après 2 heures : retour à la normale.

— Chez le polycorique, la même injection donne :

Augmentation infime, parfois nulle;

Parfois dosage inférieur à celui d'avant l'épreuve.

b) Hyperlipidémie :

— Chez l'enfant normal :

Lipides totaux : environ 5 gr. par litre ;

Cholestérol » 1,8 »

— Chez le polycorique :

Lipides totaux : de 10 à 30 gr. par litre;

Cholestérol : de 2 à 8 gr. »

L'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie sont moins marquées, dans la polycorie hépatique, purement lipidique.

c) Acidocétose :

Présence dans l'urine d'acétose, d'acide acétylacétique et d'acide oxybutirique.

4. — *Pathogénie :*

Les polycories constituant un ensemble bien individualisé, nous en étudierons la pathogénie dans un chapitre bien à part.

a) Le protoplasme de chaque cellule hépatique est gonflé de glycogène chimiquement normal, mais « gelé ». Il s'agit là d'un trouble de la gycogénolyse, le ferment amylitique est suffisant, mais le pouvoir phosphorolytique semble avoir disparu (Debré).

b) Il y a, à un degré plus haut, un trouble neuro-humoral manifeste. Il n'y a pas de lésion du système nerveux. L'hypo-

physectomie chez l'animal provoque un tableau identique : hypoglycémie, hyperlipémie, sensibilité à l'insuline, insensibilité à l'adrénaline.

Kepinov a montré que la glycogénolyse provoquée par l'adrénaline sur le foie d'une grenouille est dûe à la fixation de l'adrénaline sur les cellules hépatiques par l'intermédiaire d'une hormone hypophysaire. Chez une grenouille hypophysectomisée, l'action glycogénolytique de l'adrénaline disparaît. Si on perfuse l'animal avec une solution contenant l'hormone hypophysaire, la glycogénolyse a lieu aussitôt.

Mme Lamotte-Barillon a prouvé que le sérum des polycoriques est privé de cette hormone glycogénolytique hypophysaire.

c) *Le glycogène fixé dans le foie n'est plus mobilisé* par la glycogénolyse, d'où la chute hypoglycémique et ses manifestations cliniques.

Il s'agit donc d'une maladie congénitale accompagnée d'un arrêt du développement fœtal. Van Crefeld a noté une ébauche de polycorie chez les prématurés :

— Hépatomégalie et tendance à l'hypoglycémie ;

— Trouble de la courbe de tolérance au glucose;

— Glycogène persistant après la mort.

Debré pense qu'il y a un rapprochement à faire entre les polycories et les vomissement cycliqus de l'enfance, qui sont souvent accompagnés d'hypoglycémie. En effet, ce sont des vomissements avec acétonurie, éclatant souvent le matin à jeun, améliorés par le sucre. Le foie est légèrement augmenté de volume, l'hypoglycémie est critique, l'adrénaline donne une courbe aplatie après la crise, comme dans les polycories.

Notons, cependant, qu'en 1946, Loubatières soutient une théorie contraire d'hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Se basant sur ses expériences, il conclut que l'hyperfonctionnement hypophysaire entraîne une hyperactivité du pancréas endocrine et du cortex surrénal, par

sécrétion exagérée de substances pancréatotropes et corticotropes

9. — Cas indéterminés.

Nous publions sous ce titre un certain nombre de cas où l'étiologie du coma est moins nette.

Dans l'un d'entre eux, la glycémie déterminée est normale, dans un autre elle accompagne un coma acétonémique typique.

Ces observations sont intéressantes à étudier et rendent compte de la complexité du problème concernant l'origine hépatique et même hypoglycémique des accidents.

Thiers-Vachez, *en* 1932, relate un cas de coma acétonémique, accompagné d'hypoglycémie au cours d'une cirrhose alcoolique :

Une femme de 27 ans entre dans le service, dans un état subcomateux et exhalant une forte odeur d'acétone.

Antécédents : Il s'agit d'une grande éthylique qui présente depuis six mois des troubles psychiques, de l'impotence des membres inférieurs. Depuis huit jours, l'état s'est aggravé, diarrhée, faiblesse intense; alimentation : demi-litre de lait et quelques bouillons par 24 heures.

Examn :

Etat subcomateux ; haleine acétonémique, hypotonie oculaire, pupilles normales, respiration de Kussmaul typique, face et mains carminées. T.A.: 1-18. Pouls 2: 90.

Ventre météorisé douloureux, foie dur et un peu augmenté. Rate : non palpable. Ni ascite, ni œdème, mais atrophie intense des membres supérieurs et inférieurs.

Réflexes tendineux vifs.

Malade raide : nuque, colonne vertébrale, membres. Pression douloureuse des masses musculaires.

Examens complémentaires :

Urine : Présence de corps cétoniques; ni sucre, ni acides,

ni pigments biliaires; pas d'albumine.

Sang : Glycémie : 0,45. — Urée : 0,10.

B.W.: négatif. — L.C.R.: normal.

Evolution :

Comme l'état est désespéré, on décide de ne pas donner de thérapeutique On remet la malade à son régime antérieur : un demi-litre de lait par jour.

En trois jours, régression rapide du coma et des signes urinaires. les troubles psychiques persistent par la suite, l'ascite apparaît ainsi qu'un œdème malléolaire.

Un mois après son entrée : Mort après un coma de 48 heures.

A ce moment, examen des urines : pas de sucre, pas d'albumine, pas d'éléments biliaires, pas de corps cétoniques.

Autopsie :

Foie un peu augmenté, cirrhose graisseuse;

Rate normale;

Ascite:

Pas de lésions tuberculeuses, ni méningées.

Discussion :

Il s'agit d'une cirrhotique avec troubles psychiques, syndrome méningé et polynévrite, ayant présenté un accès de coma acétonémique, avec hypoglycémie, sans azotémie.

Thiers Vachez reconnaît l'existence d'un coma par céto-acidose semblable au coma diabétique, mais sans glycosurie, existant en dehors du diabète sucré et de la puerpéralité, chez des sujets présentant une lésion parenchymateuse grave du foie.

D'après Marcel Labbé, cette acidose ne s'explique pas par le jeûne : ici, d'ailleurs, il n'y a pas eu de changement de régime avant et après le coma. L'hypoglycémie semble, ici, étonnante, d'après l'auteur, il est vrai qu'elle n'a été mesurée que dans un cas sur les sept observations mentionnées jusqu'alors dans la littérature.

Est-elle coexistente ou associée à la céto-acidose ? Nous

avons vu l'hypoglycémie s'accompagner d'acidose dans l'observation de Decourt, Guillemin et Gorin, mais sans cétose. L'inanition a peut-être joué ici son rôle habituel adjuvant de l'hypoglycémie.

N. Decourt J., Guillaumin et Courtin relatent, en 1944, un nouveau cas de coma terminant un ictère de type catarrhal. Nous citons ce cas, car il peut paraître étonnant par comparaison avec l'observation d'ictère catarrhal citée plus haut. Il n'y a point, ici, d'hypoglycémie expliquant le coma. Il s'agit d'une femme de 47 ans, mère de cinq enfants.

Le 25 novembre 1943, apparaît un ictère du type catarrhal avec cholurie, décoloration des matières, sans fièvre, sans albuminurie. L'évolution semble favorable.

Antécédents : Pas de maladies antérieures. imprégnation éthylique discrète.

Le 11 décembre : apparaît un état confusionnel avec un peu d'agitation. Le 12, la malade est somnolente.

Le 13, état de stupeur et d'inconscience complet.

Examen :

Douleur à la pression des masses musculaires ;
Mydriase légère;

Irrégularités respiratoires, pas de type net;
Réflexes normaux;
Pas de signes méningés;
Pouls : 110.
Foie : Petit, percutable sur quatre travers de doigt.
Rate : Percutable, non palpable.
Ictère franc en diminution.
Urines : Rares et foncées. Matières grisâtres.

Examens complémentaires :

Sang : Glycémie, 1,06; Urée, 0,2; R.A.: 56 vol.; Azote résiduel : 0,163; Azote des polypeptides : 0,058; Lipides totaux : 1,84; Cholesterol : 0,58.

L.C.R. : paranormal.

	Cholestérol
Lipides totaux	0,35

Traitement : Glucose intraveineux à 20 %; Bicarbonate de soude à fortes doses; extraits hépatiques concentrés.

Evolution : Malgré une amélioration de la diurèse, le premier jour, le coma s'est accentué progressivement jusqu'à la mort, le 15 décembre.

Discussion :

Le tableau clinique ressemble à celui du premier cas observé plus haut; il manque cependant ici les contractures et l'hyperréflectivité.

La pathogénie du coma est ici obscure : il n'y a ni hypoglycémie, ni abaissement de la réserve alcaline ni la polypeptidorachie rencontrés antérieurement..

L'augmentation de l'azote résiduel et des polypeptides sanguins est insuffisante pour expliquer les accidents nerveux.

Le cholesterol témoin de la déchéance fonctionnelle du foie (Chabrol, Epstein) est diminué ainsi que les lipides sanguins.

Les auteurs se demandent si l'atteinte de certains lipides complexes, constituants du système nerveux, a pu altérer gravement le fonctionnement cérébral.

Voici, enfin, un cas récent d'hypoglycémie spontanée publié par Poulton E. M. *en mars* 1951, attribué par l'auteur à une étiologie hépatique.

Michael L..., né le 21 avril 1947, prématuré d'un mois, était le second de deux jumeaux bivitellins. A sa naissance, il pesait trois kilogs et présentait un ictère intense avec grosse hépatomégalie. Sa sœur jumelle était en bonne santé.

Il fut traité à l'hôpital des enfants de Westminster On posa comme diagnostic d'essai : Sténose congénitale des conduits biliaires. Le foie revint lentement à la normale, l'ictère s'éclaircit et disparut à 6 mois. A 2 ans, apparut une cataracte bilatérale. L'enfant eut un développement lent et

difficile; à 3 ans et demi, il commençait à peine à associer quelques mots.

En octobre 1949, *à* 2 *ans et demi,* il tombe dans un coma profond. Il avait jeûné le soir précédent, devant se faire opérer des yeux le lendemain.

En septembre 1950, *deuxième coma.* Glycémie : 0,20. L'injection sous-cutanée de glucose lui fait reprendre connaissance. La courbe de tolérance au glucose était en plateau, mais au-dessous des limites normales, de même que la réponse au test adrénalinique.

Le lendemain de sa sortie, troisième coma. Glycémie à 0,31. Reprise de connaissance spontanée. A ce moment-là : Glycémie à jeun : 0,52.

L'épreuve d'injection insulinique (3 unités et demie d'insuline) donne les résultats suivants :

Avant l'injection : Glycémie : 0,52 — le malade s'assoupit;
Après 18 min.: » 0,33 — Il s'assoupit de plus en plus ; on lui donne une boisson sucrée;
Après 32 min.: » 0,19 — état épileptiforme.
Après 41 min.:

Courbe de tolérance au lévulose sous les limites normales.

Discussion :

Poulton se demande si ce coma hypoglycémique n'a pas une origine hépatique :

— Ictère intense ayant duré 6 mois;

— Suivi d'un retard de développement physique et psychique attribuable à l'hypoglycémie;

— Le rôle bien net du jeûne, comme facteur favorisant les accès.

EXPÉRIMENTATION ET PATHOGÉNIE

Nous résumons sous ce titre, toute une série d'expériences anciennes et récentes, qui vont nous permettre d'aborder en toute connaissance de cause, le problème complexe de la Pathogénie.

I. — Les Premières Expériences

1° *L'hépatectomie* chez l'animal a été bien étudiée par Mann et Magath au cours de nombreuses expériences étagées sur plusieurs années, à partir de 1921.

Technique : les opérations successives ont lieu sur le chien anesthésié à l'éther, et selon une technique opératoire aseptique. L'expérience comprend 3 temps :

Le premier : anastomose de la veine cave et de la veine porte;

— ligature de la veine cave du côté céphalique de l'estomac.

Le deuxième : ligature de la veine porte à son entrée dans le foie. Tout le sang des viscères et des membres passe par les collatérales.

Le troisième : hépatectomie.

Effets cliniques :

La reprise de connaissance a lieu en 1 h., puis l'animal semble normal durant 3 à 8 h.

— La crise apparaît brutalement : le chien se couche, ne bouge plus.

1 *h. après :* hyporreflectivité et flacidité;

— puis retour à la normale et hyperreflectivité;

— ensuite apparaissent les contractions, qui se généralisent et aboutissent à la mort;

— on note quelques vomissements peu avant la mort.

— Cette crise a un déroulement constant : tant que

l'animal est actif, la glycémie est normale, dès que le premier symptôme apparaît : la glycémie tombe, mais pas nécessairement à un taux très bas.

— Le pouls pratiquement normal se ralentit avant la mort.

— La respiration revêt souvent le type Cheyne-Stockes.

— Le cœur continue à battre longtemps après l'arrêt respiratoire.

— L'urine est parfois normale en quantité, parfois il y a anurie.

Effets biologiques :

Avant l'opération : la glycémie est un peu diminuée, du fait de la ligature de la veine porte.

Après l'opération : la glycémie est inchangée, ou un peu diminuée, parfois elle est plus élevée de 0,1.

Pendant la période ou le chien paraît normal : la glycémie diminue.

Au début des accidents : la glycémie est de 0,6 à 0,5 en moyenne, mais surtout de 0,4.

Au moment des convulsions : la chute glycémique est rapide.

A la mort : la glycémie est à 0,3, à peu près constamment.

Il y a de plus une relation directe entre la courbe de la chute glycémique et l'apparition des symptômes. L'examen du glycogène musculaire avant et après l'opération, montre un appauvrissement de 50 %.

Conclusions :

1° L'hepatectomie totale est toujours suivie d'une chute glycémique progressive;

2° Le parallélisme existant entre les symptômes et la courbe hypoglycémique montre qu'il s'agit ici d'une relation de cause à effet;

3° Mann et Magath concluent en disant : « l'ablation du foie produit une diminution du matériel sucré de l'organisme, soit directement par suppression des réserves et du lieu où elles s'élaborent, soit indirectement par retrait d'une substance nécessaire à l'utilisation des glucides ».

D'autres expériences similaires ont été tentées par Minkowski sur l'oie avec le même résultat.

Kausch, Pavy et Siau ont constaté de l'hypoglycémie après ablation du foie.

Dans une nouvelle série d'expériences, durant les *années* 1922 *et* 1923, Mann et Magath mirent en évidence l'influence heureuse des injections de glucose intraveineuses chez l'animal hépatectomisé. La vie peut ainsi être prolongée quelque temps, mais l'évolution n'en est pas moins fatale.

On pouvait objecter à Mann *et* Magath *que le pancréas* endocrine, avait peut être un rôle plus important dans le métabolisme des accidents que la suppression du foie. De nouvelles expériences eurent lieu : le résultat est le même chez l'animal dont le foie et le pancréas ont été enlevés en même temps. Quand le foie est retiré, 24 à 36 h. après la Pancréatectomie, la glycémie tombe rapidement et les symptômes sont les mêmes, quoique le taux glycémique demeure plus élevé. Ici encore, l'administration de sucre, améliore passagèrement l'animal.

2° *Par la ligature des vaisseaux hépatiques* ou par fistule d'Eck, Bock et Hoffmann, Seegen, Mac Leod, Pearce et Fischler ont produit de la même façon une chute de la glycémie.

3° *Expériences d'intoxication hépatique.*

Frank et Isaac expérimentèrent en 1911, l'action du phosphore, poison hépatotrope empêchant la synthèse du sucre dans le foie. Dans un cas, par combinaison du phosphore et de la phlorizine, ils produisirent une agly-

cémie presque complète.

— Williamson et Mann, en 1923, à la suite d'expériences d'intoxication par le chloroforme et le phosphore chez l'animal, ne rencontrèrent que trois cas d'hypoglycémie.

— Hendrix et Sweet, 1923, suggérèrent que l'hypoglycémie est liée à une diminution de la transformation des acides aminés gluco-formateurs en glucose. Cette importante fonction du foie n'existe plus après l'hépatectomie ou l'atteinte grave du parenchyme hépatique.

— Bodansky *a publié en* 1923, une importante série de travaux que nous résumons ici :

Voici les résultats obtenus par l'auteur chez 3 chiens, après intoxication par le chloroforme ou le phosphore.

1° *Chien mâle, poids 7 kgs :* intoxication par chloroforme en solution huileuse sous-cutané.

2cc sous-cutané	1er jour	glycémie = 0,96
4cc »	2e jour	glycémie = 1,21
3cc »	5e jour	glycémie = 1,25
	6e jour	glycémie = 0,83
	9e jour	glycémie = 0,94
	12e jour	glycémie = 0,67

2° *Chienne, poids 13 kgs :* intoxication par le phosphore en solution huileuse sous-cutané.

5mmg. sous-cut.	1er jour	glycémie = 0,96
5 » »	2e jour	glycémie =
	5e jour	glycémie = 1,08
	8e jour	glycémie = 0,68

Discussion : Williamson et Mann font remarquer que le dommage fonctionnel causé au foie, n'est pas la seule cause de la mort, dans les intoxications sévères. Bodansky, croit de son côté, que hépatectomie et l'intoxication ont des effets similaires, mais il faut que l'intoxication ait lieu chez des animaux dont le foie a été gravement endommagé par des injections préalables.

Exemple : Injection de 4 cc. chloroforme sous-cutané à un chien;

— amélioration au 10e jour;

— une 2e injection, détermine une chute de la glycémie à 0,53, la mort survient 12 jours après.

L'autopsie hépatique révèle : un foie parsemé de zones hémorragiques, avec atteintes nucléaires, dégénérescence du protoplasme et nécrose extensive dans certaines zones. La mort a lieu généralement à des taux bas, correspondant à ceux trouvés par Mann et Magath :

sur un chien intoxiqué par 10 mg. de phosphore, les 3 dosages effectués durant le coma précédant la mort ont donnés :

8 h. 35	0,45	
8 h. 55	0,4	
9 h. 25	0.35	1/4 h. avant la mort

Conclusions :

1° il a été prouvé que l'hypoglycémie est présente dans les intoxications sévères dues au chloroforme, à l'hydrazine et au phosphore. Cette action est particulièrement marquée chez l'animal pauvrement nourri;

2° l'effet initial de l'atteinte sévère du foie est l'hyperglycémie, puis l'hypoglycémie survient et touche des taux très bas;

3° la mort est le résultat non seulement de l'atteinte fonctionnelle du foie, mais aussi de l'intoxication cellulaire générale;

4° dans une atteinte hépatique chronique ou dans une intoxication aiguë chez un sujet à foie préalablement lésé, l'insuffisance hépatique peut-être la première cause de la mort. Dans de tels cas, on peut observer des symptômes semblables à ceux décrits par Mann et Magath.

Steinbrinck, en 1923, a observé de l'hypoglycémie chez des animaux intoxiqués par les champignons, avec lésions du foie.

Reprenant les importants travaux commencés dès 1908 par Wells, Underhill *et ses collaborateurs* Kleiner, Baumann, Mac Adam, Bodansky, Hendrix *et* Mac Amis, l'auteur américain Lewis et son collaborateur Izume expérimentèrent l'intoxication par l'hydrazine sur le lapin. L'injection sous-cutanée de sulfate d'hydrazine à l'animal à jeûn, détermine souvent une lésion rénale et toujours une dégénérescence du foie, avec augmentation des acides aminés du sang, et élévation de l'urée quand le rein est lésé. Si on injecte à ces animaux un acide aminé gluco-formateur, tel la glycine, ou l'alanine, la fonction hépatique de désamination n'a plus lieu. Le foie est devenu incapable de synthétiser le glycogène à partir des acides aminés, et il lui est impossible de transformer ces acides aminés

en glucose et en urée.

Bollmann, Mann et Magath firent la même constatation au cours de l'hépatectomie chez l'animal.

Rosenbaum injectant des acides animés chez des malades atteint de cancer du foie, de cirrhose, d'atrophie jaune aiguë, a constaté une augmentation des acides aminés du sang.

Lewis et Izume étudièrent par la suite l'effet de l'hydrazine sur l'hyperglycémie et le glycogène du foie après injection sous-cutanée de lactate de Sodium.

Ils aboutirent à cette conclusion : La synthèse du glycogène n'a pas lieu dans le foie des animaux hydrazinés, en dépit de l'hyperglycémie marquée qui suit l'injection de sucre. Des symptômes observés sont souvent analogues à ceux provoqués par l'hépatectomie, ils sont rapidement améliorés par l'injection de glucose. Le mécanisme de l'hypoglycémie produit par d'hydrazine reste très discuté : il semble que la première cause est due à une diminution du pouvoir glycogénique du fois, les aliments non-glucidiques n'étant plus transformés en glucose, de ce fait la réserve disponible de glucose est diminuée. A la suite de l'atteinte du foie, la désamination normale ne peut se produire et l'augmentation des acides aminés du sang coincide avec l'hypoglycémie. Le métabolisme des lipides et des protides est de ce fait, troublé et l'organisme utilise d'abord les glucides, d'où l'élévation du quotient respiratoire rencontré dans ces cas. Il y a donc, dans l'organisme, une hyperconsommation de glucide, alors que la réserve disponible dans le foie est limitée par suite d'une baisse de la glycogénèse. L'hypoglycémie peut trouver ici une explication en apparence plausible.

2. — Les travaux récents

Nous ne pouvons réunir ici tous les travaux qui ont été relatés depuis les premières expériences, mais nous allons relater seulement quelques constatations qui nous ont paru pleines d'intérêt pour l'établissement logique d'une pathogénie.

— Rosenthal, en 1928, reprit les expériences de Mann et Magath. Il anastomose la veine porte à la veine cave, puis ligature, chez l'animal, cette dernière au-dessus de l'anastomose. Après 4 semaines, il procède à l'hépatectomie. Les résultats furent semblables : après 3 à 8 heures apparurent des convulsions, de l'adynamie, une respiration type Cheyne-Stockes, puis le coma terminal; avec comme modifications biologiques : une glycémie effondrée à 0,3, un appauvrissement musculaire en glycogène, une augmentation du quotient respiratoire, une diminution de la fonction uréique.

— Fiessinger et Walter, en 1928, font remarquer que les résultats expérimentaux ne sont pas comparables à ceux rencontrés chez l'homme à la suite de l'insuffisance hépatique.

— Pour Garnier (1929), les expériences sur les animaux ne sont pas comparables à la clinique. « Le foie est un organe de luxe », les premiers signes d'insuffisance n'apparaissent qu'après ablation de 70 % de parenchyme.

Les travaux d'Okami, en 1930, sur les intoxications par le tétachlorure de carbone chez l'animal, s'accompagnèrent d'une diminution de la glycémie.

— Coller et Troost au même moment, montrèrent clairement l'existence d'un trouble du métabolisme glucidique au cours des diverses affections hépatiques. Le diagnostic en est facilement fait par un simple test de tolérance au glucose. Leurs expériences portent sur des chiens partiel-

lement hépatectomisés, ainsi que sur de nombreux malades insuffisants hépatiques. Ils concluent que dans l'atteinte grave du foie, la glycémie à jeûn peut-être normale ou abaissée, l'ingestion de glucose est suivie aussitôt d'une flèche hyperglycémique importante.

— *En* 1939, Kourilsky *suivi peu après par* Mme Laurent, Debienne, Mlle Gibert après de nombreuses études sur l'influence de l'insuline sur la glycogénèse devait arriver à cette conclusion : « le glycogène ne pouvait être considéré comme la seule substance de réserve glucidique du foie et qu'on ne pouvait le regarder comme la seule source du sucre secrété par l'organe ».

— *Au cours de ses recherches sur la* régulation glycémique, Venceslas Grott et ses collaborateurs (1936), montrent que si le foie joue un grand rôle dans le stockage des glucides, les tissus périphériques prennent une part active à l'emmagasinement du sucre.

— Aubertin, Lacoste, de Lachaud *étudièrent en* 1937, l'influence de l'intoxication par le tétachlorure de carbone et le phosphore sur 13 chiens et constatent sur 6 chiens une augmentation de la réaction hyperglycémique après l'ingestion de glucose.

— Fiessinger, Garling, Perroncito, Palmer et Lançon reconnaissent en 1937, l'existence d'une hypoglycémie, accompagnée d'un trouble du métabolisme azoté et de troubles nerveux chez l'animal hépatectomisé.

— Soskin *et ses collaborateurs* (1938), à la suite de nombreuses expériences de perfusion prouvent que le foie joue un rôle direct dans l'homéostase de la glycémie.

Les travaux de Fiessinger et ses collaborateurs portent surtout sur la perfusion du foie, par les différentes hormones.

— *Après* Bodansky, Borissow, Poduscka, Pohl, Underhill et Kleiner, Gayet reprit dans sa thèse parue en 1940, les expériences d'intoxication par le sulfate d'hydrazine, et de ligatures de l'artère hépatique. Il constata l'élévation de la valeur maximale de la courbe de levulosémie provoquée.

Le foie de ces animaux présentait des signes de dégénérescence graisseuse, avec un appauvrissement en glycogène surtout sensible chez les animaux intoxiqués.

— *Les travaux de* Morton Korenberg en 1943, *ont mis* nettement en évidence l'insuffisance glycogénique du foie chez les hépatiques. D'après cet auteur : l'appauvrissement en glycogène du foie peut se manifester plus ou moins intensément, mais « il n'y a pas de foie pauvre en glycogène sans manifestation clinique ». Il propose de mesurer leglycogène in vivo. Se basant sur le fait que la diminution du glycogène est un facteur de production d'acétone, il traite 115 sujets comprenant des enfants et des adultes normaux, diabétiques ou hépatiques par de la phlorizine qui provoque une diminution du seuil glucidique rénal. La diminution du sucre sanguin va s'accompagner d'une décharge de glycogène du foie. Si les réserves sont suffisantes tout demeure normal, mais si elles sont épuisées l'hypoglycémie et l'acétonémie surviennent. Il constate chez les hépatiques une chute marquée de la glycémie, dela cétose dans 19 % des cas. Il conclut que les insuffisants hépatiques ont une réserve glycogénique affaiblie.

3. — **Pathogénie**

On a pu opposer bien souvent certaines discordances existant entre l'expérimentation et la clinique. Comme le reconnaissent Fiessinger et Olivier, il convient de faire

une distinction entre *les insuffisances hépatiques avec « foie absent et avec foie présent »*.

Les premières dues, par exemple, à l'intoxication par l'huile phosphorée ou le tétrachlorure de carbone n'abaissant pas toujours et même élevant la glycémie.

Les autres au contraire, comme l'hépatectomie totale ou la ligature du pédicule hépatique engendrent un véritable effondrement de la glycémie. Les différences observées sont dues à la persistance, dans les insuffisances hépatiques avec foie présent, d'un reste de fonction glycogénique. On peut expliquer de cette façon la diversité et les contradictions apparentes des troubles glucidiques rencontrés en clinique. Le plus souvent, les manifestations hyperglycémiques dominent, l'hypoglycémie s'observe plus rarement lorsque le parenchyme hépatique est gravement lésé.

— *L'expérimentation montre le rôle primordial* joué par le foie dans l'homéostase de la glycémie. C'est un organe de réserves glucidiques par son glycogène et aussi par son sucre protidique. L'ablation du foie, ou son intoxication massive sidère la fonction glycogénique. L'injection de sucre intra-veineuse s'accompagne d'hyperglycémie, car le foie ne peut plus fixer ce sucre qui demeure en excès dans le sang. Chez le chien intoxiqué, le foie autopsié se montre appauvri en glycogène.

De même chez l'homme, une atteinte grave du parenchyme peut déterminer le même résultat, et la courbe de tolérance au glucose avec sa flèche hyperglycémique en plateau prouve bien que le foie n'est plus en mesure, de fixer le glucose. Il semble donc qu'il s'agisse *d'un trouble de la glycogénèse hépatique.*

Le trouble de la fonction glycopexique est évident, mais

il existe peut-être aussi une exagération de la glycolyse secondaire à une augmentation de la combustion du sucre dans l'organisme (Lewis et Izume).

Notons en terminant, l'existence à côté du glycogène de ce sucre protidique qui joue certainement un rôle dans le métabolisme de ces accidents.

Il faut aussi remarquer l'influence de l'inanition, et de l'alimentation carencée en sucre sur le déterminisme des accidents hypoglycémiques. L'épuisement des réserves glycogéniques et la perte de la fonction glycopexique du foie, demeurent donc les deux facteurs pathogéniques principaux de l'hypoglycémie d'origine hépatique.

TRAITEMENT

Minet, Warembourg et Linquette ont bien établi en 1938, les bases du traitement général de ces hypoglycémies.

1° *Le traitement préventif,* consistera évidemment en une alimentation riche en sucre sous toutes ses formes.

2° *Le traitement curatif : les petits accidents* hypoglycémiques seront combattus efficacement par l'ingestion d'aliments sucrés : confiture, lait sucré, sirop de sucre.

Au cours des accidents plus graves et en particulier, dans le coma, l'injection de sérum glucosé en solution isotonique par la voie sous-cutanée, ou en solution hypertonique par la voie I.V. déterminera généralement une régression rapide de tous les symptômes. D'après Minet il y aurait intérêt à associer au traitement sucré, l'injection de petites doses d'insuline, dont l'action glycopexique a été bien mise en évidence par Hedon (1950). Cet auteur préconise l'injection avant les 2 principaux repas de dix à quinze unités d'insuline que couvrira largement la dose de glucide ingéré.

En même temp sera mis en œuvre un *traitement général de l'insuffisance hépatique.* Il conviendra de parfaire ce traitement par l'administration de la vitamine B1 dont l'action sur le métabolisme glucidique de la cellule nerveuse est bien établi, « l'hypoglycémie portant sur le système nerveux ses atteintes les plus fréquentes et les plus graves ».

3° *Traitement selon les formes cliniques :* il a été bien codifié par Conn, en 1947.

Dans la dégénérescence hépatique aiguë (intoxication par le tétrachlorure de carbone, le cinchophen, l'hydrazine, etc...), l'administration de fortes doses de glucides et de protides : glucose et acides aminés est « indiquée. Si

l'hépatite n'est pas fatale, l'hypoglycémie sera temporaire, la restauration des fonctions hépatiques ramènera l'homéostase de la glycémie.

Dans les lésions de dégénérescence chronique progressive et destructive, l'hypoglycémie quand elle se présente, peut-être combattue en empêchant l'inanition. On instituera un régime hyperglucidique et hyper-protidique. Il sera bon de prévoir un repas avant le coucher et de contrôler l'hypoglycémie qui apparaît toujours avant le déjeuner.

Dans un petit nombre de cas où l'hépatite est secondaire à une infection ascendante des voies biliaires, l'intervention chirurgicale, peut tout ramener à la normale.

CONCLUSIONS

1° L'origine hépatique de certaines hypoglycémies spontanées est aujourd'hui bien démontrée, tant par les faits cliniques que par les travaux expérimentaux.

2° L'hypoglycémie spontanée, d'origine hépatique, se manifeste principalement au cours des affections diverses, lésant gravement le parenchyme hépatique :

— Carcinomatose massive primitive;

— Ictère grave, et ictère catarrhal aggravé;

— Hépatite toxique;

— Dégénérescence graisseuse et amyloïde;

— Lithiase biliaire et cholécystite.

Elle prend généralement dans ces cas, la forme d'un coma terminal. Elle se rencontre sous une forme chronique, dans les polycories infantiles, plus rarement chez le petit insuffisant hépatique.

a) *Le tableau clinique réalisé* se présente diversement, suivant les malades. Dans certains cas où les signes cliniques peuvent passer inaperçus, l'hypoglycémie est une découverte d'examen. Parfois les symptômes demeurent discrets, et peuvent suggérer le diagnostic, par le caractère particulier que l'hypoglycémie confère au coma rapidement mortel.

b) *Les accidents surviennent par accès périodiques* et ont fréquemment une évolution progressive en fréquence et en gravité. Ils éclatent généralement deux à huit heures avant les principaux repas, plus souvent au cours de la nuit et sont nettement favorisés par le jeûne, la fatigue physique et intellectuelle.

3° Le syndrome biologique est aussi très varié, parfois paradoxal. Il faut tout d'abord reconnaître :

— L'absence de parallélisme existant entre le degré de l'hypoglycémie et l'intensité des accidents. Certains malades meurent avec une glycémie normale ou même supranormale.

— Il y a par contre parallélisme entre la rapidité de la chute glycémique et la gravité des accidents.

D'une façon générale, la glycémie à jeûn demeure chez ces malades, inférieure à la normale (inférieure à 0 gr. 50, d'après Conn J.W). Après le jeûne elle atteint un taux inférieur à 0 gr. 40.

L'hypoglycémie est surtout appréciable, le matin à jeûn, dans sa forme chronique, elles n'est parfois décelable que pendant la durée des accidents.

L'hypoglycémie alterne parfois avec des phases hyperglycémiques. Elle s'accompagne quelquefois d'acétonurie, d'acidocétose, avec diminution de la réserve alcaline, du Ph.

4° Le diagnostic demeure donc difficile. Il doit se baser:

— Sur l'histoire de la maladie et l'évolution des symptômes.

— Le résultat des nombreux tests de disfonctionnement hépatique.

Mais il est surtout confirmé par :

— L'étude de la glycémie à jeûn, après une alimentation sucrée normale, après une période de réstriction hydrocarbonée et à la suite d'une période de jeûne.

— Par la courbe de tolérance au glucose, avec son plateau, hyperglycémique caractéristique.

Enfin, par l'épreuve du traitement, les symptômes régressant rapidement sous l'influence de l'administration de glucose par voie intraveineuse ou perentérale.

L'examen nécropsique permet dans certains cas d'apprécier le degré de l'atteinte hépatique. Les lésions rencontrées sont le plus souvent : le cancer, la dégénérescence amyloïde, la cirrhose graisseuse, l'atrophie jaune aiguë du foie.

5° Les faits expérimentaux apportent une preuve formelle, de l'étiologie hépatique, de ces accidents.

L'hépatectomie chez l'animal est toujours suivie d'une chute rapide de la glycémie, même après l'ablation du pancréas. Les expériences d'intoxication par le phosphore, le chloroforme, l'hydrazine, poisons hépatotropes, ont toutes donné des résultats identiques. Le foie de ces animaux (Gayet) est très appauvri en glycogène. Korenberg a démontré l'insuffisance en glycogène du foie au cours de l'insuffisance hépatique chez l'homme.

6° La pathogénie de ce syndrome demeure cependant complexe. On admet généralement qu'il s'agit d'un trouble de la fonction glycogénique du foie ou d'un épuisement de ses réserves glucidiques.

Dans les polycories glycogéniques, l'hypoglycémie semble conditionnée par l'absence de l'hormone glycogénotrope du lobe antérieur de l'hypohyse.

7° La thérapeutique sucrée s'impose dans tous les cas, elle détermine généralement la régression rapide des accès;

— Dans la dégénérescence aiguë du foie, l'administration de fortes doses de glucides et de protides est indiquée.

— Dans les lésions de dégénérescence chronique, progressive et destructive, l'hypoglycémie quand elle se présente peut être combattue en empêchant l'inanition.

— Dans un petit nombre de cas où les lésions sont liées à une affection ascendante des voies biliaires, l'intervention peut tout ramener à la normale.

8° Il reste cependant a expliquer la rareté de ces faits devant la fréquence de l'insuffisance hépatique, et les signes de discordance existant entre le syndrome clinique et les manifestations biologiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu .
Bordeaux, le 13 juillet 1951.
P. le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE

Vu, le Président du Jury.
R. DUPERIÉ.

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 21 juillet 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abramson H. et Kurtz D. — Maladie glycogénique familiale : relation de 4 cas à issue fatale de la forme hépatique de la maladie dnas une même famille. (*Am. J. Dis. Child.*, nov. 1946, 72, 5, 510-520).

2. Adam W. (Mac). — Derselbe, die bezichungen zwischen kreatinurie und schwankungen im blutzuckergehalt (*Biochem. J.*, 1915,69, 229).

3. Albertoni P. — *Policlinico sez. méd.*, 1922, 29, 349.

4. Alphonse P. et Junet R. — Acquisition récente dans l'étude de l'hépatite épidemique. (*Rev. du foie*, 1946, 124).

5. Aubel E. et Wurmser. — Compt. rend acad., 1923, 177, 836.

6. Aubertin E. et Lachaud A. — De la valeur de l'épreuve d'hypoglycémie insulinique dans l'exploration fonctionnelle du foie (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 28, 505-509).

7. Aubertin E., Lacoste, de Lachaud R. — Hépatites toxiques expérimentales, exploration fonctionnelle du foie (*Cong. I. H. Vichy*, 1937, II, 263).

8. Aubertin et Legrain. — Coma acétonémique et dégénérescence graisseuse du foie chez un malade atteint de polynévrite et de méningite alcoolique. (*Sem. Méd. Hôp. Paris*, 1914, 5 mai, 37, 892).

9. Aubertin, Saric, Lacoste. — Etude de l'hypoglycémie alimentaire post-hyperglycémique chez le chien normal. (*C.R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 1104).

10. Banting F.C. et Best C.H. — Internal secretion of the pancréas. (*J. Lab. et Clin. Med.*, 1922, 7, 251).

11. Barbour H.G. et Fisk M.E. — Liver damage in dogs and rats after repeated oral administration of cinchophen. (*J. Pharmacol. et exp. therap.*, 1933, juillet, 48, 341-357).

12. Bareillier et Fouché G.J. — Variations de la glycémie au cours de la perfusion du foie. Action de l'insuline et des autres hormones. Action de l'asphyxie. (*Thèse Paris*, 1939, n° 354, 192 p.).

13. Bastenie P. et Kowalewski K. — Etude du triple triangle d'hyperglycémie au cours des affections hépatiques. (*Acta Gastro-Entéro., Belg.*, janv. 1949, 12, 1, 32-39).

14. Beaver D.C. et Robertson H.E. — The specific character of toxic cirrhosis as observed in cinchophen poisoning. (*Arch. Int. Med.*, 1938, janvier, 61, 119-128.)

15. Beckert W. et Wachs E. — L'hypoglycémie spontanée. (*Z. bl. Chir.*, 23, mai 1942, 69, 21, 870-878).

16. Beranck Z. et Norack M.C. — Etude du métabolisme glucidique dans le foie, in vitro. (*Cas. Lek. Cesk.*, 1940, 79, 1188-1191).

17. Beringer A. — Le glycogène et son influence sur le métabolisme hépatique chez les malades et les diabétiques. (*Deutsche Med. Wschr.*, 22, déc. 1950, 75, 51, 1715-1719).

18. Bertoye P. et Malot J. — Les hypoglycémies spontanées de l'enfant (*Pédiatrie*, mai-juin, 1948, 333-351).

19. Bickel G. — Le diagnostic étiologique et le traitement de l'hypoglycémie spontanée. (*Arch. Mal. App. Dig.* 1940, 9.)

20. Bickel A. et Hany A. — La régulation du contenu du foie en glycogène. (*Deutsche Med. Wschr*, 13 janv. 1939, 65, 2, 53-56)

21. Bielchowky. — Hypoglycémie spontanée. (*Klin. Wsch.*, 3 sep. 1932).

22. Binet L. et Marek J. — L'intoxication par les champignons. (*Congrès des Sociétés Savantes de Montpellier*, 1936).

— La thérapeutique sucrée dans l'intoxication par les champignons (Amanite Phalloïde). (*Pres. Méd.* 1936, 9 sept. 73, 1417).

— Contribution expérimentale à la thérapeutique de l'intoxication par les champignons. (*Bu l. Acad. Méd.*, 1936 115, 450).

— *B. et M. de la Soc. de Méd. Hôp. Paris*, 1936, série 3, 22, 1098.

23. Bodansky M. — Effect of chloroform, and phosphorus poisoning on carbohydrate tolerance. (*J. Biol. Chem.* 1923, 58, 515-522).

Bodansky M.J. — The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury measured by the effect on leavulose tolérance. (*J. Biol. Chem.*, 1923-24, 58, 799-811)

— The production of hypoglycemia in expérimental derangements of the liver. (*Am. J. of Physio.*, oct. 1923, 66, 375-379).

— *Pharmaco'. and Exp. Therap.* 1924, 23, 127.

24. Boller. — Le syndrome hypoglycémique. (*Wien. Klin. Wschr.* 13 mai 1938).

25. Bollmann J.L., Mann F.C., Magath T.B. — Effect of total removal of the liver on deaminization. (*Am. J. Physio.*, 1926 78, 258).

26. Borissow P. — Uber giftige wirkung des dibenzoyldiamids uber das vorkommen des allantoins im harn. (*Z. Physiol. Chem.*, 1894, 19, 499-510).

27. Boulin R. — Les hypoglycémies fonctionnelles. (*Médecine*, janv., 1946, 1, 1, 3.)

— L'histoire de l'hypoglycémie. (*Sem. Hôp. Paris*, nov. 194E, 44, 2019-2021).

— Etats hypoglycémiqués. (*Ency. Med. Chir. nutrition*, 1946, c. 10523 A. 1.)

28. Bryde Cyril (Mac). — Toxic hepatitis and acute Yellow atrophy following medication with a cinchophen containing « cold cure ». (*J. Am. Med. Ass.*, 27 janv. 1940, 114, 4, 317).

29. Caller F.A. et Jackson H.C. — Aspects chirurgicaux de l'hypoglycémie associée aux affections du foie (*J. Am. Med. Ass.* 14 fév. 1939, 42, 2, 128-134).

30. Cammidge. — Hypoglycémie chronique. (*Brit Med. J.*, 3 mai 1930, 1, 818 et Lancet, 20 déc. 1924, 1277).

31. Cannon W.B. — Témoignage sur le contrôle de la glycogénolyse hépatique. (*Am. J. Med. Sc.*, janv. 1940, 199, 1, 98, 102).

32. Carcli J. et Rambert. — Coma acidosique, accidents hypoglycémiques : intérêt des variations nychémerales pour la répartition des doses d'insuline. (*B.M. Soc. Med, Hôp. Jaris*, 21 juin 1937, 844-848.)

33. Cathala J., Briskas S.B., Lorain (Mlle). — Sur la crise dite acétonémique. A propos d'un coma hypoglycémique spontané (discussion M. Lelong). (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 oct. 1936, 1407-1412).

34. Cathala J. et Auzepy P. — Ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie dans l'enfance (*Rev. du Foie*, nov.-déc. 44, 322)

35. Cavallero C. — Les hypoglycémies. (*Policlinico Sez. Prat.*, 21 fév. 1949, 41, 8, 221-233).

36. Chauffard A., Brodin P., Zizine. — Du taux glycémique au cours des cirrhoses du foie et de ses rapports avec la glycosurie alimentaire provoquée. (*C.R. Soc. Biol.*, 9 juillet 21)

37. Chiray et Thiebaut. — Les fonctions hépato-biliaires. (Masson 1930).

38. Choukroun R. — Hypoglycémies spontanées : diagnostic. (*Thèse Paris*, n° 31, 16, 1, 1948).

39. Coller et Jackson. — Aspects chirurgicaux de l'hypoglycémie associée aux affections du foie. (*J. Am. Méd. Ass.*, 14 janv. 1939, 128-134).

40. Coller F.A. and Troost F.L. — Glucose tolérance and hépatic damage (*Ann. Surg.*, oct. 1929, 90, 781).

41. Conn W. — The advantage of a high protein diet in the treatment of spontaneous hypoglycemia (*J. Clin. investigation*, nov. 1936, 15, 673-678).

— Necessity for a standard preparatory diet. (*Am. J. Sc.*, avril 1940, 199, 555-564).

— The spontaneous hypoglycemia interpretation of the glucose tolérance. (J.A.M.A., 16 nov. 1940, 115, 1669-1677)

— Hypoglycémie spontanée. (*J. Am. Méd. Ass.*, mai 1947, 134, 2, 130-138).

42. Conn J.W. et Conn E.S. — Métabolism in organic hypérinsulinism effects of adrenal cortical extrait on blood sugar and on sodium and nitrogen équilibrium. (*Arch. Int. Méd.*, déc. 1941, 68, 1115-1119).

41. Conn J.W, Newburgh L.H., Johnston L.W., and Sheldon J.M. — Study of the deranged carbohydrate metabolism in chronic Infections hepatitis (*Arch. int. med.*, nov. 1938, 62, 765)

43. Cori. — Mammalian carbohydrate metabolism.. (*Physiol. Rev.* 1931, 11, 143).

44. Crandall A.L. et Ivy A.C. — Physiologie expérimentale (*Cong. Int. H. Vichy*, 1937, 308).

45. Crawford M.D. — Hypoglycémia with coma in a case of primary carcinoma of the liver. (*Am. J. Med. Sc.*, avril 1931, 181, 496).

46. Cross J.B. et Blackford L. minor. — Hypoglycémie fatale d'origine hépatique après une intoxication par la néoarphenamine. (*J.A.M.A.*, 31 mai 1930, 94, 22).

47. Debré R. — Les polycories. (*L'Algérie Médicale*, 1947, 1, 1).

48. Debré R., Semelaigne G., Gilbrin E. — Les gros foies de l'enfance. (*Cong. de l'Insuf., Hépat. Vichy* 1937, 210).

49. Decourt J., Guillemin J., Gorin R. — Ictère catarrhal aggravé, étude du coma terminal. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 26 nov., 442).

50. Decourt J., Guilllaumin, Courtin. — Sur un nouveau cas de coma terminant un ictère catarrhal. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, 28 avril, 165).

51. Delore, Gregoire, Augay, Thevenet. — Carence alimentaire et glycémie. (*Lyon Méd.*, 1943).

52. Dermer. — Recherches sur la perfusion du foie. (*Thèse Paris*, 1935).

53. Desauge L.L. — Etude de l'hypoglycémie. (*Thèse Paris*, 2, 7, 1947. n° 533).

54. Elek L. et Goldgurber. — *Z. Ges. exp. Méd.*, 1925, 45, 130.

55. Elliot C.A. — Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. (*Trans. Ass. Am. Phys.*, 1929, 44, 121).

56. Engel R. — Hypoglycémie spontanée dans le cancer primaire du foie. (*Zschr. Klin. Méd.*, juillet 1942, 141, 1, 92, 102).

57. Fabrykant M., Ashe B.J. — Signification du sucre sanguin artériel dans l'hypoglycémie spontanée. (*Am. J. Méd. Sc.*, janv. 1951, 221, 1, 61, 70).

58. Falkenhausen M.F. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, 1924, 103, 322.

59. Feigl et Luce. — Neue untersuchungen über akute gelbe leberatrophy IV. Verhalten von blutzucker und glykogen. (*Biochem. Ztschr.*, 1918, 86, 48).

60. Fiessinger N. — Cirrhose de Mossé-Marchand Mallory ou ictère cirrhogène. (*Rev. Foie*, 1944, 65).
— Diagnostics difficiles. (Masson, édit. 1934, 391).
— Trois cas d'ictère grave. (*Rev. Foie*, 1946, 171).

61. Fiessinger N. et Bastin R. — Cirrhose de Mossé-Marchand Mallory. (*Rev. Foie* 1944, 65).

62. Fiessinger N. et Benard H. — La perfusion du foie appliquée à l'étude du métabolisme hépatique. (*Arch. Int. Pharm. et Thérap.*, 15 fév. 1935, 49, IV, 398-424).

63. Fiessinger N., Benard H., Herbain M., Demer L., Bareillier G. — Nouvelles recherches sur les modifications de la glycémie au cours de la perfusion du foie. (*Ann. Méd.*, janvier 1939, 45, n° 1, 5, 3).

64. Fiessinger N., Herbain M., Lancon. — Evolution de la polypeptidémie après hépatectomie chez le chien (*C.R. Soc. Bio*, 16 juin 1932, 517).

65. Fiessinger N., Leroux R., Lajouanine P., Grislain J. — Dégénérescence amyloïde primitive. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 juil. 1943, 342).

66. Fiessinger N. et Walter H. — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique. (Masson édit., Paris 1925)
— *Journal de chir.*, 1928, 32.
— Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie (Masson, Paris 1934).

67. Finney J.M.T. and Finney J.M.T. — Resection of the pancréas. (*Am. Surg.*, 1928, 88, 584).

68. Fischel E. — Recherches expérimentales sur l'influence des rayons X sur la prodction ou accumulation de bile et de glycogène dans la cellule hépatique. (*Schweiz. Méd. Wschr.*, 21 juin 1941, 71, 25. 764-169).
— Remarques sur la transformation des sucres de raisin sous l'influence de l'insuline. (*Münch. Méd. Wschr.*, 1927, 131, 680).
— Insulino thérapie. Réaction hypoglycémique et intoxication glycoprive. (*Münch. Méd. Wschr.*, 1923, 70, 1407).

69. Fischler et Ottensooser. — A propos de la réaction hypoglycémique et de la glycémie chez l'animal. (*Münch. Méd. Wschr.*, 1925, 72, 471).

70. Frank L.L. — Réaction hypoglycémique avec convulsions dans l'ascaridiose. (*A. J. Dig. Dis., juin* 1944, 11, 6, 195-197)

71. Frank et Isaac. — Uber das wesen des gestörten stoffwechsels bei der P. Vergiftung. (*Arch. Exper. Path. u. Pharm.,* 1911, 64, 3).

72. Gallart-Monis. — Le régime alimentaire dans la réparation du foie malade. (*Congr. Insuf. Hépat., Vichy* 1937, 527)

73. Garnier. — *Biol. Méd.,* 1929. — *Presse Méd.* 1928, 977.

74. Garnung H., Ferrand M., Raymond M.J.H. — Diabète aglycosurique et cirrhose chez un gastrectomisé. (*Rev. Foie,* janv.-fév., 1950, 34).

75. Gayet T. — Recherches expérimentales sur le rôle du foie dans le métabolisme du levulose lors d'épreuves de lévulosémie provoquée. (*Thèse Paris,* 1940, n° 459).

76. Geiser O. — Contribution à l'étude de l'atrophie jaune du foie (*Schw. Méd. Wosch.,* 26 déc. 1942, 72, 52, 1434).

77. Giraud G., Latour H., Mirouze J. — Epreuve de charge glycopexique hépatique au sucre et à l'insuline à la lumière des prélèvements sanguins sus-hépatiques. (*Montpellier Méd.* janv.-fév. 1951, 94, 1, 52-55.)

78. Giraud G. — Accidents hypoglycémiques mortels avec fluctuations humorales anarchiques. (*Montpellier Méd.,* nov-déc. 1948, 33-34, 6, 286-389).

79. Glaessner K. — L'exploration fonctionnelle de l'insuffisance hépatique. (*Cong. Insuf. Hépat., Vichy,* 1937, 11).

80. Gohr H. et Stude R. — Recherches sur la valeur diagnostique de la courbe du glucose après charge per os de galactose et dextrose avec considération particulière de l'insuffisance hépatique de la carcinomatose et du diabète sucré. (*Zschr. Klin. Méd.,* 1943, 142, 4, 5, 570-580).

81. Grailly (de). — L'insuffisance cellulaire du foie et ses indications thérapeutiques. (*Cong. I. H. V.,* 1937, 388).
— Anatomo-pathologie de l'insuffisance hépatique. (*Rev. Foie,* 1946, 222).

82. Grott J.V. — Du cycle des recherches sur la régulation du sucre sanguin. (*Ar. Mal. Ap. Dig. et de la Nut.,* 1936, 2017).

83. Habre K. — L'influence de l'hormone ovarienne sur le métabolisme des hydrates de carbone dans le foie. (*Arch. Gyn.* 1950, 177, 2, 3, 178-182).

84. Hanns A. — Syndrome de Mauriac. Glycogénose hépatomégalie polycorique. (*Presse Méd.*, 8 mai 1948, 56, 28, 339-340)

85. Harris Seale. — Hyperinsulinism and dysinsulinism. (*J. Am. Méd. Ass.*, 1924, 83, 729-733).

— Hypoglycemia and dysinsulinism with chronological review of cases reported in U.S.A. and Canada. (*Endocrinology*, janv.-fév. 1932).

86. Hastins, James R. — L'hypoglycémie spontanée (*Lancet*, 14 mai 1949, 256, 6559, 814-817.)

87. Hedon L. — L'action de l'insuline sur le métabolisme hépatique. (*Bruxelles Méd.*, 8 janv. 1950, 30, 2, 61-66).

88. Hedon L. et Loubatières A. — L'influence de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction glycogénique du foie. (*Rapport à la 15e réunion de l'As. des physiol. de langue française*, 1947, Toulouse).

89. Hendrix et Sweet. — The effect of eck's fistula upon pancreatic diabetes in dogs. (*J. Biol. Chem.*, 1923, 55, 161).

90. Hermann V. — Effet de la foliculine et de la vitamine C sur le glycogène hépatique. (*Ztsch. für Physiol. Ch.*, 1937 251).

91. Hetenyi G. — Zum kohlenhydraststoffwechsel der leber kranken. (*Deutsc. Meé. Woch.*, 1922, 48, 1200).

92. Heupke et Obert. — L'hypoglycémie spontanée et le syndrome hypoglycémique. (*Münch. Med. Wschr..*, 24 av. 1937, 84, 49, 1937-1939).

93. Hildes J. — Le glycogène du foie et des muscles chez les sujets normaux, dans le diabète sucré et l'hépatite aiguë. Action de l'adrénaline intraveineuse (*Clin. Science*, 1949, 7, 3, 4, 297-314)

— Le glycogène du foie et des muscles chez les sujets normaux, dans le diabète sucré et l'hépatite aiguë. Dans les conditions basales. (*Clin. Science*, 1949, 7, 3, 4, 287-295).

94. Holmes E.G. et Trowell H.C. — La formation normale de glycogène hépatique chez les individus normaux et chez les individus en état de dénutrition sévère. (*Lancet*, mars 1948, 6498, 395-398).

95. Horany-Hechst, Laszlo, Szatmari. — Examen du sucre dans le shock hypoglycémique. (*Zschr. Klin. Méd.*, 3 fév. 1937, 131, 435-444).

96. Huriez Cl., Liard P. — Les sulfadiazines en thérapeutique. ,*Presse Méd.*, 22 juin 1946, 29. 407).

97. Intosh (Mac). — Intoxication phosphorée. (*Am. Jo. Dis. Child.* 1927, 34, 595).

98. Isume, Sand, Lewis H.B. — The influence of hydrazine and its dérivatives on metabolism. Changes in the nonprotein constitants of the blood and in the metabolism of injected glycine in hydrazine intoxication. (*J. Biol. Chem.*, déc. 1936, 71, 39, 50).

99. Janbon, Lazerges, Matropolitansky, Schaap. — Action hypoglycémique de certains composés sulfamidés. Rôle du radical propyl-thiodazol. (*Montpellier Méd.*, mars-av. 1943, 23, 24, 2, 132-133).

100. Josephs H. — L'hypoglycémie spontanée dans l'enfance. (*Am. J. Dis. Child.*, oct. 1929, 38, 683-904).
— L'hypoglycémie et les vomissements cycliques. (*Am. J. Dis. Child.*, mai 1926, 31, 657).

101. Kee R. (Mac), Cobbey T., Geiman S. — Effets de l'administration d'hormones cortico-surrénales sur le glycogène hépatique chez le cobaye normal et chez le cobaye scorbutique. (*Endocrinology*, juillet 1949, 45, 1, 21-28).

102. Keller A. — Lésions du foie et métabolisme des hydrates de carbone. (*Schweiz. Méd. Wschr.*, 8 juil. 44, 27, 735-737).

103. Kinsell L. — Etudes sur la réserve de glycogène hépatique. L'hypoglycémie due à l'adrénaline, indice de la fonction hépatique. (*Am. J. Méd. Sc.*, mai 1949, 217, 5, 554-562).

104. Korenberg M. — Signification clinique de la teneur du foie glycogène. (*Arch. Int. Méd.*, déc. 1943, 72, 6, 746-756).

105. Labbé. — Insuffisance hépatique et acidose. (*J. Méd. Français*, 1922, 47).

106. Labbé M. et Boulin R. — Les états hypoglycémiques en clinique. (*Cong. Méd. XXIII, Québec*, 1934).

107. Labbé M. et Nepveux F. — Acidose et alcalose. (Paris 1928).
Labbé M. et Nepveux F. — Glycémie et preuve hyperglycémique chez les hépatiques. (*Ann. Méd.*, 1931).

108. Lamelin A.,, Lafuma J., Darbois A. — A propos d'un cas mortel d'ictère dit thyro-thérapeutique. (*Rev. Foie,* janv.-fév. 1950, 40).

109. Laroche G., Lebourdy, Bussien. — Les hypoglycémies spontanées chroniques. (*Presse Méd.*, 25 mars 1928, 513).

110. Laroche G. — Les hypoglycémies spontanées. (*Sem. Hôp. Paris,* sept 1947, 23, 36, 2166-2172).

111. Lauchenauer C. — Recherches sur l'épreuve fonctionnelle hépatiques au galactose. (*Gastroenterologia,* 1949-50, 75, 4, 193-228).

112. Lean (Mac), Donald (Mac), Sullivan C. — Intoxication phosphorée aiguë par ingestion de pâte phosphorée. (*J.A.M.A.*, 7 déc. 1929, 93).

113. Lereboullet, Marie, Leprat. — Hypoglycémie. (*Paris Méd.*, 1922, 2, 417).

114. Lereboullet, Pierrot. — La glycémie dans la diphtérie (*Paris Méd.*, 4 nov. 1922).

Lereboullet, Pierrot. — Hypoglycémie. (*Bull. Soc. Péd.*, 1927, 18 janv.).

115. Leuthardt F. — Le rôle du foie dans le métabolisme des hydrates de carbone. (*Gastroenterologia,* 1945, 70, 3, 4, 198-213)

116. Lewis H.B. et Izume S. — The influence of hydrazine and its derivatives on métabolism. (*J. Am. Chem.* 1926, 71, 33.)

117. Lhermitte et Sigwald. — Le coma hypoglycémique spontané, étude anatomo-clinique. (*Bull. Acad. Méd.*, 28 juil et 1942, 26, 27, 384-386).

Lhermitte J. et Sigwald J. — Le coma hypoglycémique spontané, étude anatomo-clinique. (*Rev. Neurol.*, nov.-déc. 1942, 74, 11, 12, 307-308).

118. Loeper J. — Action des hormones cortico-surrénales, ovariennes et du diethyl stilbœstrol sur le parenchyme et le glycogène hépatique. (*Rev. Foie*, 1945, janv-fév. 4, 1, 60).

Loeper J. — Réserve alcaline dans les maladies du foie. (*Rev. Foie*, 1947, 274).

119. Loubatières A. — Les hépatomégalies polycoriques. Rôle de l'hyper-fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse, dans leur patogénie. (*Biologie Méd.*, oct. 1945, 10, 34).

Loubatières A. — Insuline et fonction glycogénique du foie. (*Thèse Montpellier,* 1938).

120. Mahoudeau D. — L'épreuve d'hyperglycémie provoquée dans les hypoglycémies spontanées. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, 20, 21, 338-340).

121. Mann F.C. — Studies on the physiology of liver. (*Am. J. M. Sc.*, 1921, 161, 37).

122. Mann F.C. et Magath T.B. — The liver as a regulator of the glucose concentration of the blood. (*Am. J. Physio.*, 1921, 55, 285).

— The nitrogen constituents of the blood following removal of the liver. (*Am. J. Physio.*, 1921, 55, 286).

— The effect of total removal of the liver (*Am. Med. Ass.*, 1921, 29).

— The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. (*Arch. of Int. Méd.*, 1922, 30, 72).

— Studies on the physiology of the liver the effect of administration of glucose in the condition following total extirpation of the liver. (*Arch. Int. Méd.*, 1923, 30, 171).

— Die wirkung der totalem leber exstirpation (*Ergbn. d. Physiol.*, 1924, 23, 212-273).

123. Maranon. — Les accidents hypoglycémiques (*Presse Méd.*, 24 déc. 1930, 1765).

124. Martin L. et Hellmuth G. — Hypoglycémia and nutrition. (*Am. J. digest. dis.*, nov. 1937, 4, 579-587).

125. Maugeais J. — De l'hypoglycémie spontanée. (*Thèse Paris*, 20 oct. 1942, n° 393).

126. Mauriac P. et Saric R. — (*Paris Méd.*, 1936, 4 juillet, 17).

127. Mauriac P. Arne L. et Vizet J. — Hypoglycémie spontanée passagère et troubles humoraux durables. (*R. Foie*, 47, 282)

128. Mendelsohn B.A. — La glycémie dans l'insuffisance hépatique. (*Thèse Paris* 1941, n° 38).

129. Meythaler F. — Hypoglycémie spontanée. (*Ther. Gegenw*, mais-juin 1944, 85, 5. 6, 94-96),

130. Michaud L. — L'hypoglycémie spontanée. Sa pathogénie et les difficultés de son diagnostic en clinique. (*Schwei Méd. Wschr.*, 22 mars 1941, 71, 12, 347-349).

131. Minet J., Warembourg H. et Linquette. — L'hypoglycémie spontanée d'origine hépatique. (*Prog. Méd.* 28 mai 38, 22).

132. Minkowski. O. — Beitrage zur pathologie der leber auf den Stoffwechsel. (*Arch. f. exper. path. u. phar.*, 1886, 21, 41).

133. Monauri. — Vitamine B1 et métabolisme des hydrates de carbone l'inhibition de l'hypoglycémie spontanée. (*Zschr. Klin. Méd.*, 14 oct. 1937, 132, 812-826).

134. Moore H., O'Farrel et Headon. — Hypoglycémie spontanée associée à une hépatite (*Irish. J. Méd. Sc.*, fév. 1934, 72).

135. Moore H. O'Farrel, Moriarty M.A., Cremin W. — The ultimate history of a case of acute spontaneous hypoglycemia préviously reported. (*Irish J. Mém. Sc.*, nov. 1931).

136. Morhardt P.E. — Crises d'hypoglycémie. (*Concours Méd.*, 27 av. 1941, 17, 771-772).

137. Muszynski S.J. — Des hypoglycémies spontanées. (*Thèse Paris*, 27. oct. 1948, n° 792).

138. Nadler et Wolfer. — Hypoglycémie, hépatogénie associées à un cancer primitif du foie. (*Arch. Int. Méd.*, nov. 1929, 44, 700).

139. Neale V. — L'hypoglycémie spontanée chez le nourrisson et l'enfant. (*Proc. Roy. Soc. Méd.*, sept. 1946, 39,11, 698-700).

140. Okami. — *Jap. J. Méd. Sc.*, 1930, 4, 167.

141. Paisseau G. — Etude de la lévulose chez quelques sujets normaux, diabétiques, lévulosuriques et ictériques. (*Presse Méd.*, 21-24 janv. 1942, 7, 8, 75-75).

142. Palmer W.L., Woodall P.S., Wang K.C. — Cinchophen and toxic necrosis of the liver. A survey of the problem. (*Tr. a. Am. Physicians*, 1936, 51, 281-393).

143. Parhon C.I. — Le foie et les glandes endocrines. (*Cong. Insuf. Hépat., Vichy*, 1937, 149).

144. Parnass et Wagner. — Un cas d'hépatite aiguë. (*Zeitschr. ges. Méd.*, 1921, 25, 361).

— Observations sur la transformation du sucre. (*Bio. Ztschr.*, 1922, 127, 55).

145. Parturier G. — Séméiologie hépato-bilaire de l'hyperglycémie. (*Rev. Mal. Foie*, juil.-août 1937, 4, 225)

146. Pequignot H. — De l'hyperglycémie asphyxique du foie. Glycogénolyse au cours de la perfusion asphyxique du foie. (*Thèse Paris* 1940, n° 177).

147. Pohl J. — Uber allantoinausscheidung bei intoxikationen. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1902, 48, 367-375).

148. Pollak L. — Uber den einflub von aminosäuren und fettsäuren auf die blutzuckerregu'ation. (*Biochem Z.*, 1922, 127, 120).

149. Poulton E.M. — Spontaneous hypoglycemia hepatogenous. (*Proc. Roy. Soc. Méd.*, mars 1951, 44, 3, 230).

150. Rabinowitch I.M. — Résultats biochimiques dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie. (*J. Biol. Chem.* août 29, 83, 433)

151. Rabinowich I.M. and Bazin S.T. — Application and interpretation of blood sugar. Time curves in the diagnosis and treatment of surgical infections of the gallblader and Billiary passges. (*Am. Surg., sept* 1931, 94, 354).

152. Radvin I.S. — Some observations on normal and pathologic liver function. (*Am. J. Surg.*, av. 1938, 40, 171).

Radvin I.S. — (*J. Am. Méd. Ass.*, 1935, 88, 93).

153. Rapidel Y. — Les hypoglycémies spontanées. (*Thèse Paris*, 6 déc. 1944, n° 439).

154. Rathery et Sigwald. — Hypoglycémie et ses formes. (*J. Med. Français*, juil. 1932).

155. Rathery F. et Traverse P.M. — Les sucres et le glycogène du foie. (*Bull. Soc. chim. Bio.*, 1939, 978).

156. Reichle H.S. — Toxic cirrhosis of the liver due to cinchophen. (*Arch. Int. Méd.*, 1929, 44, 281-288).

157. Ronier et Royer. — Vomissements acétonémiques de l'enfant. (*Rev. Foie*, 1947, 277).

158. Rosenbaum S.J. — *Z. Ges. Exp. Méd.*, 1924, 41, 420.

159. Rosenthal. — Ergebn. inn. méd., 1928, 33, 63.

160. Roy M. (Mlle). — Syndromes hypoglycémiques. (*Thèse Paris* 9, 7, n° 656).

161. Samuels L.T. — Action du régime sur la tolérance au glucose, le taux en glycogène du foie et des muscles des rats normaux et hypophysectomisés. (*Endocrinology.*, juil., 1942, 31. 1, 42).

162. Schneiderbaur A. — L'influence du lévulose et du glucose sur la galactosurie alimentaire dans les affections du parenchyme hépatique. (*Wien. Klin. Wschr.*, 24 fév. 1950, 62, 8, 132-135).

163. Schumacher E.W. — Le contenu en glycogène du foie par un régime mixte avec la viande bouillie ou grillée en tant que véhicule d'aliments azotés. (*Thèse,* mars 1940, n° 414).

164. Seckel H.G. — L'influence des différentes substances physiologiques sur la glycogénolyse dans le foie du rat survivant. (*Endocrinology.,* déc. 1938, 23, 6, 751-759).

165. Seino. — Sur la clinique de l'hypoglycémie spontanée. (*Zschr. Klin. Méd.,* 3 mars 1937, 770-781),

166. Sendrail M. et Lamarche A. — Les troubles acido-basiques dans le diabète rénal, étude clinique et expérimentale. (*Ann. Méd.,* déc. 1932, 32, 18).

167. Sendrail M. et Planques J. — Les états hypoglycémiques. (*Gaz. Hôp.,* 1927, 100, 1105-1137).

168. Serano Diaz. — Contribucion al estudio del métabolism de los glucidos. (*Sem. Med. espanola,* mai 1942, 166).

169. Sigwald J. — L'hypoglycémie. (*Thèse Paris,* 1932).

170. Sindell J.A. — Le facteur vasomoteur dans l'hypoglycémie. (*J. Nerv. Ment. Dis.,* juin 1947, 616-618).

171. Singer G. — Le traitement du diabète. (*Pr. Méd.,* 5 fév. 38, 6)

172. Smith H. et Estes J. — Spontaneous hypoglycemia. (*J. Michigan M. Soc.,* juil. 1945, 44, 711-714).

173. Snapper et Van Crefeld. — Un cas d'hypoglycémie aves acétonurie chez l'enfant. (*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 20 juil. 1928, 1315).

174. Soskin S. — Muscle glycogen as a source of blood sugar. (*Am. J. Physiol.,* 1927, 81, 382).

175. Soskin S., Allweiss M.D., Mirsky I.A. — *Arch. Int. Méd.,* 1935, 56, 927.

176. Soskin S., Essex H.E., Herrick J.F., Mann F.C. — The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver. (*Am. J. Physiol.,* 1938, 124, 558).

177. Soskin S., Mirsky I.A., Zimmerman L.M., Heller R.C. — Normal dextrose tolérance curves in the absence of insulin, in hypophysectomized depancreatized dogs. (*Am. J. Phys,* 1936 114, 648).

178. Spaeth. — Le syndrome hypoglycémique. (*Zentr. inn. Méd.,* 8 av. 1933).

179. Spengler. — Causes et formes des manifestations des hypo-

glycémies. (*Münch. Méd. Wschr.*, 17 déc. 1937, 2015-2016).

180. Stadie W.C. et Van Slyke D.D. — The effect of acute Yellow atrophy on metabolism and on the composition of the liver. (*Arch. Int. Med.*, 1920, 25, 693).

181. Steigerwaldt F. — Vitamine B1 et glycolyse des cellules hépatiques (*Klin. Wschr.*, 25 mars 1939, 18, 12, 431-433).

182. Stenstam Toivo. — Tests au galactose intraveineux et per os. Etude comparative de leur signification dans différentes conditions. (*Acta. Méd. Scand.*, 177).

183. Stenström. — Réaction hypoglycémique spontanée chez l'homme. (*Nord. Méd. Tidskr.*, nov. 1936, 47, 1905-1913).

184. Talbot, Shaw, Moriarty. — Hypoglycémie et acidose. (*J. Am. Méd. Ass.*, 12 juillet 1924).

185. Thiers-Vachez. — Les comas acétonémiques dans les insuffisances hépatiques graves de l'adulte en dehors de la puerpéralité. (*Ann. Méd.*, juin, déc. 1932, 32, 5).

186. Tilmaut J. — Hypoglycémie spontanée. (*Thèse Paris* 1947).

187. Tomita et Tosuki. — Expérimentelle beiträge zur leber function bei der cholecystitis. (*Ar. F. Klin. Chir.*, 1937, 188, 359)

188. Tucker H.S.G. et Porter W.B. — Hypoglycémie consécutive à l'intoxication alcoolique. (*Am. J. Méd. Sc., oct.* 1942, 204, 4, 559-566).

189. Turyn. — Recherches sur l'hypoglycémie. (*Arch. Mal. App. dig.*, janv. 1939, 41-46).

190. Underhill F.P. — Studies in carbohydrate metabolism. The influence of hydrazine upon glycogen storage in the organism and upon blood composition. (*J. Biol. Chem.*, 1910, 10, 393-394).

— Studies on carbohydrate metabolism. The influence of hydrazine upon the organism, with special reference to the blood sugar content. (*J. Biol. Chem.*, 1911-12, 10, 159-168).

191. Underhill F.P. et Karelitz S.J. — The influence of hydrazine upon blood concentration and blood sugar content. (*J. Biol. Chem.*, 1923, 58, 147).

192. Underhill F.P. et Kleiner I.S. — The influence of hydrazine upon intermediary metabolism in the dog. (*J. Biol. Chem.*, 1908, 4, 165-178).

193. Van Balen et Lindeboom G. — L'hypoglycémie spontanée (*Acta. Méd. Scand.*, 15 nov. 1948, 132, 1, 41-50).

194. Walter H. et Nepveux F. — Restrictions alimentaires et pathologie, hépato-vésiculaire (*Rev. Foie*, 1944, 30).

195. Warembourg H. — Foie et métabolisme des glucides, considérations cliniques et physiopathologiques. (*Rev. Mal. Foie*, mai-juin 1937, 2, 145).

196. Waters W.C. — Spontaneous hypoglycémia. The role of diet in étiology and treatment. (*South. M.S.*, mars 1931, 24 249-252).

197. Wauchope. — *Qtly. Jo. Méd.*, janv. 1933.

198. Wells H.G. — Pathologic anatomy of hydrazine poisoning (*J. Exp. Méd.*, 1908, 10, 457-464).

199. Wierzuchowski M. et Fiszel H. — L'assimilation sélective pour les organes de fructose introduit dans la circulation à vitesse constante, expériences de contrôle. (*C.R. Soc. Biol.* 1934, 117, 1022-1025).

200. Wilder. — Sur l'hypoglycémie (*Méd. Welt.*, 5 fév. 1938, 12, 197-199).

— Incidence and clinical diagnosis of acute yellow-atrophy of the liver. (*Tr. A. Am. Physicians*, 1927, 42, 141).

201. Willcox W. — Toxic jaundice. (*Lancet*, 4 juil. 1931, 2, 1, 6. 11 juil. 2, 57, 63. 18 juil. 2, 111-117).

202. William A. — Altération du foie et tolérance à la dextrose dans 13 brûlures graves. (*An. Surg.*, juil. 1940, 112, 1, 158-160)

203. Williamson C.S. et Mann F.C. — Studies on the physiology of the liver. The hepatic factor in chloroform and phosphorus poisoning. (*Am. J. Physiol.*, 1923, 65, 267).